

Aus dem Institut für Biomedizinische Technik
der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. Klaus – Peter Schmitz

Biomechanische Untersuchungen zu Gefäß-Stent-
Wechselwirkungen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Paul Hubmann

aus

Erlangen

Rostock, 2010

Erster Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz

Institut für
Biomedizinische
Technik Universität
Rostock

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince

Abteilung Kardiologie
Universität Rostock

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Alexander Staudt

Fachabteilung
Kardiologie Helios
Kliniken Schwerin

Öffentliche Verteidigung der Dissertation am 05.10.2011

Gewidmet meinen Eltern Hannelore und Max Hubmann.

„Einfach nur Danke für Alles.“

Inhaltsverzeichnis.....	1
1. Einleitung.....	3
1.1. Hinführung zum Thema.....	3
1.2. Pathologie der koronaren Herzkrankheit.....	4
1.3. Therapie der KHK.....	7
1.4. Ziel der Arbeit.....	10
2. Material und Methoden.....	11
2.1. Material.....	11
2.1.1. Gefäßmodell für biomechanische Untersuchungen.....	11
2.1.2. Koronare Stents.....	11
2.2. Methoden.....	14
2.2.1. Charakterisierung des Gefäßmodells.....	14
2.2.1.1. Messung des Durchmessers.....	14
2.2.1.2. Messung der Wanddicke.....	15
2.2.1.3. Berechnung des E – Moduls.....	15
2.2.2. Charakterisierung der Koronarstents.....	16
3. Ergebnisse.....	19
3.1. Meßergebnisse bei Aufdehnung der Polyurethanschläuche in unterschiedlichen Druckstufen.....	19
3.2. Ergebnisse der Stentvermessungen.....	21
3.2.1. Quantitative Ergebnisse.....	21
3.2.2. Kurzzusammenfassung der Ergebnisse.....	26
4. Diskussion der biomechanischen Untersuchungsergebnisse.....	27
5. In vitro Untersuchungen nativer Gefäße nach Stentimplantation.....	29
5.1. Material und Methoden.....	29

5.1.1. Material.....	29
5.1.1.1. Koronarstents.....	29
5.1.1.2. Herzgefäße des Schweins.....	29
5.1.2. Implantationsmethode.....	30
5.1.3. Präparation.....	30
5.1.4. Kennwertermittlung.....	32
6. Implantationsergebnisse.....	37
6.1. Verhältnis von Ausgangs- zu Dilatationsdurchmesser.....	37
6.2. Kontaktfläche der Stentstruts mit Intimagewebe.....	40
6.3. Beurteilung der Wandlage der Stentstruts mit möglichen Wandläsionen.....	41
6.4. Ergebniszusammenfassung.....	45
7. Diskussion.....	47
8. Zusammenfassung.....	54
9. Thesen.....	56
10. Literaturverzeichnis.....	58
11. Tabellenverzeichnis.....	64
12. Abbildungsverzeichnis.....	65
13. Anhang.....	67
14. Danksagung.....	72
15. Curriculum vitae.....	73
16. Selbstständigkeitserklärung.....	76

1. Einleitung

1.1. Hinführung zum Thema

Im Jahr 2006 fand in Deutschland die Fußballweltmeisterschaft statt. Die Heimmannschaft stand dort im Viertelfinale gegen Argentinien und gewann ein aufregendes Spiel nach Elfmeterschießen.

In der Rückschau auf dieses Großereignis zeigt sich, dass während dieses Spiels die Rate an kardiovaskulären Ereignissen in Deutschland um das 2,6 – fache verglichen mit Kontrollzeiträumen in den Jahren zuvor erhöht hatte. In der überwiegenden Anzahl der Fälle waren die kardialen Ereignisse auf eine Exacerbation der koronaren Herzerkrankung zurückzuführen [1].

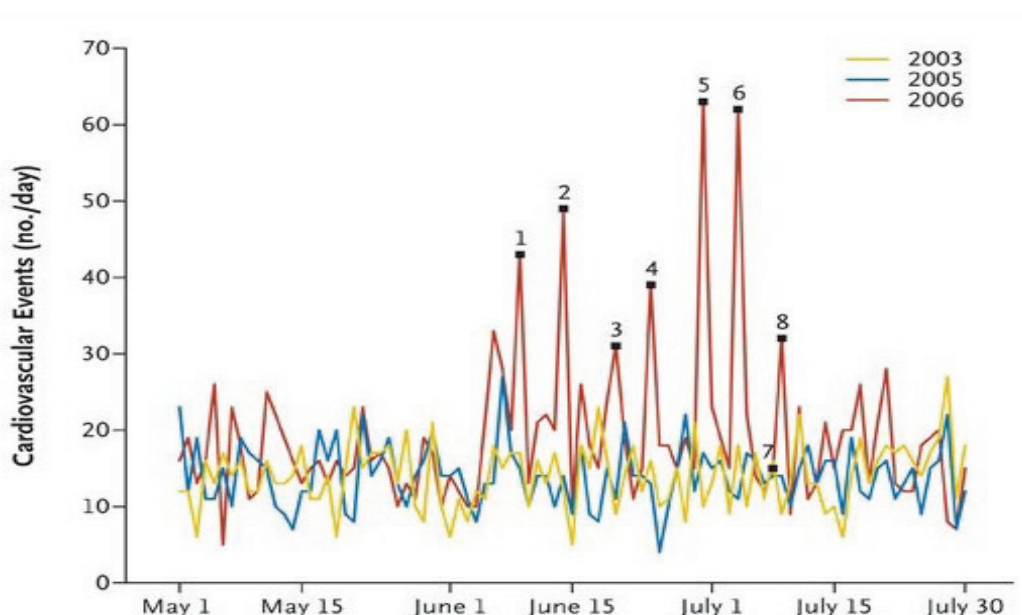


Abbildung 1: Kardiovaskuläre Ereignisse im Zeitraum von Mai bis Juli in den Jahren 2003/2005/2006 [1]. Rot das Jahr 2006 mit den Tagen der Spiele der deutschen Fußballnationalmannschaft (Zahlen 1-8, Nr. 5 Viertelfinale Argentinien – Deutschland).

Auch letale Verläufe der Erkrankungen waren deutlich vermehrt und bewiesen so einmal mehr die koronare Herzkrankheit (kurz KHK) als die häufigste Todesursache sowohl bei Frauen als auch bei Männern in Deutschland. In beiden Geschlechtern belegt die chronisch ischämische Herzkrankheit den ersten Platz im Jahr 2006 (♀: 114,7 pro 100000; ♂: 88,8 pro 100000). Bei den Frauen folgen auf den Plätzen zwei und drei die Herzinsuffizienz (78,6 pro 100000) und der akute Myokardinfarkt (67,3 pro 100000), die auch bei den Männern die Plätze 4 (Herzinsuffizienz: 37,3 pro 100000) und 2 (akuter Myokardinfarkt: 82,6 pro

100000) belegen [2]. Somit sind also die häufigsten Gründe für Todesfälle Folgen bzw. Komplikationen der koronaren Herzkrankheit.

1.2. Pathologie der koronaren Herzkrankheit

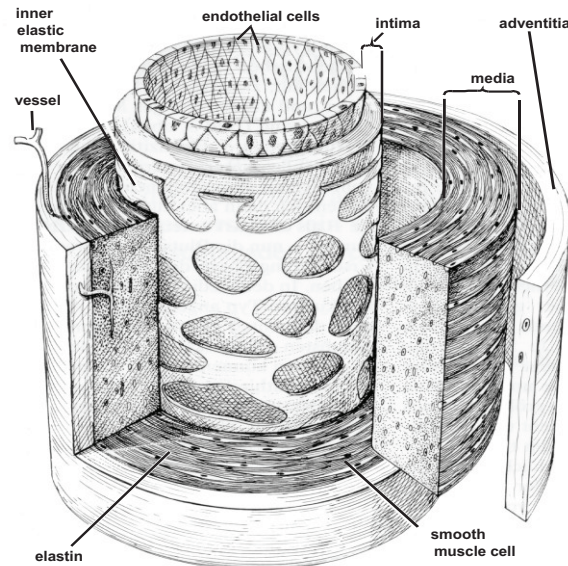


Abbildung 2: Aufbau einer Arterie [3], bestehend aus den einzelnen Schichten Intima, Media und Adventitia. Dazwischen liegen kleine Gefäße, kleine Muskelzellen und Elastinfasern.

Grundlage jeder koronaren Herzkrankheit ist die Atherosklerose (auch Arteriosklerose). Die Atherosklerose ist nach World Health Organisation (WHO) definiert als eine variable Kombination von Intimaveränderungen / -läsionen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe, und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia. Das heißt, die Arteriosklerose beginnt in der Intima (genauer den Myozyten im Stratum subendotheliale) und greift dann auf die Media über. Die Intima ist die innerste Schicht der Arterien und hat so Kontakt zum Blutfluss. Sie besteht wiederum aus drei Unterschichten. Dem einschichtigen Endothel, welches die Innenseite des Gefäßes auskleidet, folgt das Stratum subendotheliale, das feines Bindegewebe mit lockeren Myozyten hat. Zuletzt legt sich die Membrana elastica interna an, die die Grenze zur Media anzeigt. Sie ist gefenstert für den Durchtritt von Stoffwechselprodukten.

Die Intima weist in Arterien des "elastischen Typs" eine stärkere Dicke auf als in den Arterien des "muskulösen Typs". Dies ist durch das verbreiterte Stratum

subendotheliale bedingt, eine Membrana elastica interna verschmilzt meist mit folgenden Schichten [4].

Pathogenetische Faktoren der Atherosklerose sind neben dem Alter (Physiosklerose) Faktoren wie Blutfette, Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus sowie Adipositas.

Die Systematik der Pathogenese verläuft in folgenden Schritten:

Grund für die Atherosklerose sind Lipideinlagerungen in die arterielle Wand, welche durch entzündliche Prozesse noch verstärkt werden. Diese verlaufen charakteristischerweise in sechs Stadien [5].

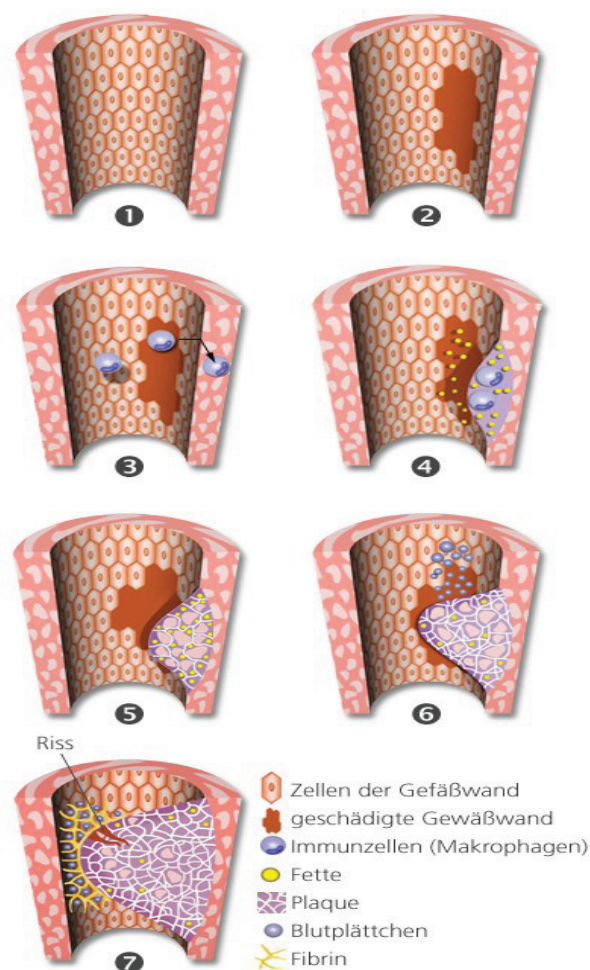


Abbildung 3: Stadien der Atherosklerose mit den einzelnen Phasen der Läsion. Leichte Schäden in der Arterie führen zu Fetteinlagerungen, anschließend Thrombozytenmigration mit Plaquebildung und Fibrineinlagerung. Folgen sind Verengung bis zum Verschluss.

Typ-1-Läsion (Endothelläsion) (Abbildung 3; Phase 2):

Hier erfolgt eine Erhöhung der Permeabilität durch Einwirken der genannten Risikofaktoren mit Bildung von sowohl Chemokinen und Adhäsionsmolekülen für Blutmonozyten und Makrophagen. Ebenfalls werden proinflammatorische Zytokine, d.h. Monozyten und Makrophagen einwandern. Das Gefäß bildet weniger Stickstoffmonoxid, was zur Vasokonstriktion führt. Anschließend folgt der erhöhte Einbau von LDL in die geschädigte Gefäßwand (*Abbildung 3; Phase 3*)

Typ-2-Läsion (Fettstreifen = fatty streaks) (Abbildung 3; Phase 4):

Makrophagen oxidieren das im Intimaraum liegen gebliebene Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL) zu oxLDL. Dies führt zur Aufspaltung der Cholesterinester in lysosomalen Verdauungsvakuolen mit besonderem Enzymsystem, welche von Makrophagen erneut aufgenommen werden und so dann als Lipophagen (=Schaumzellen) imponieren. Resultat sind gelbliche, erhabene Streifen auf der Intima.

Typ-3/4-Läsion (Lipidplaque) (Abbildung 3; Phase 5): Die Auskristallisierung des Cholesterins wegen unzureichender Enzymbestückung der Lipophagen hat einen Untergang der Lipophagen in der Intima zur Folge (=Makrophagengrab), welches aus kristallisiertem Cholesterin und flüssigem Fettbrei (=Atherom, Typ-4-Läsion) besteht. Diese Plaque ist mechanisch instabil.

Typ-5-Läsion (Fibroatherom) (Abbildung 3; Phase 6):

Durch proinflammatorische Substanzen aus den verbleibenden Lipophagen kommt es zur Proliferation und Bildung von Kollagen der Myozyten der Media. Ebenso werden Thrombozyten zur Gefäßreparatur angelockt. Es kommt zur Fibrosierung und Verkalkung der geschädigten Stelle.

Typ-6-Läsion:

Durch prokoagulatorische Faktoren sowie Metalloproteasen kommt es zur Plaquefissur und zur Embolisierung. Einblutung in die Fissur (Typ-6a-Läsion) bewirkt die Bildung eines zunächst non-okklusiven Thrombus (Typ-6b-Läsion). (Ein okklusiver Thrombus (Typ-6c-Läsion) mit Gefahr eines akuten Koronarsyndroms entsteht nur bei einem ungünstigen Verhältnis zwischen Fibrinolyse und prothrombotischer Stimulation).

Typ-7/8-Läsion (Abbildung 3; Phase 7):

Durch Thrombusorganisation kommt es zur vaskulären Wundheilung, welche eine fibröse zellarme Plaque mit Verkalkung (Typ-7-Läsion) oder eine fibröse zellarme Plaque ohne Verkalkung (Typ-8-Läsion) zur Folge hat. Diese Plaques gelten als mechanisch stabil und führen so zu einer signifikanten Veränderung der Gefäßwand hinsichtlich Dicke sowie Dehnungsverhalten.

1.3. Therapie der KHK

Ziel jeder Behandlung einer hämodynamisch wirksamen Herzerkrankung ist die Wiederherstellung des ursprünglichen Gefäßlumens, um eine volle Sauerstoffversorgung des Myokards sicherzustellen. Dieses Ziel wird in der Klinik mittels einer Herzkatheteruntersuchung und Rekanalisationsmaßnahmen erreicht. Die erste Herzkatheteruntersuchung wurde bereits 1711 von Stephen Hales am Pferd durchgeführt. Werner Forssmann war 1929 dann der Erste, der eine Herzkatheteruntersuchung am Menschen durchführte [6].

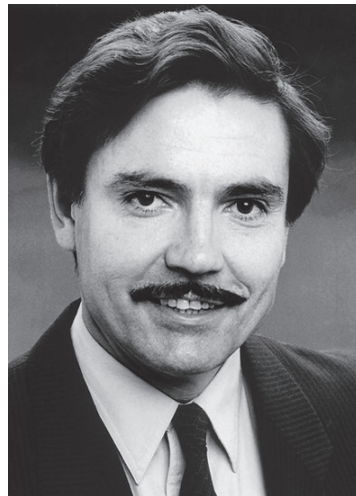


Abbildung 4: Andreas Grüntzig 1939 - 1985 [6], der 1977 die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie durchgeführt hatte.

1977 hat Andreas Grüntzig die erste perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchgeführt [7]. Diese Methode wurde im Laufe der Jahre immer weiter entwickelt und gilt nun als Therapie der Wahl bei verengten oder verschlossenen Gefäßen [8]. Aus den ursprünglichen, nicht steuerbaren, steifen und dickwandigen Ballonkathetern entstand ein breit gefächertes Angebot an verschiedensten Dilatationskathetern, das es mit den verschiedenen Konfigurationen und Materialien erlaubt, nahezu alle großen und mittleren Gefäße zu dilatieren.

Heutzutage hat sich der Zugang über die Arteria femoralis (in Abbildung 5, Nr. 1), die Arteria brachialis oder radialis durchgesetzt. Nach Punktion erfolgt unterstützt durch einen Führungskatheter das Einführen eines Führungsdrahts, der durch die Aorta (in Abbildung 5, Nr. 2) zum Herzen gebracht wird. Über diesen wird anschließend der Ballon oder das Stentsystem bis zur Stenose vorgeschoben. Dort erfolgt die Ballonexpansion oder die Stentaufdehnung und die Stenose wird eröffnet (Seldinger – Technik).

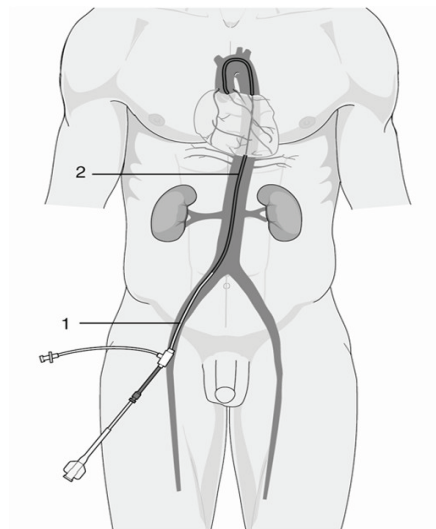


Abbildung 5: Angioplastie [9] in Seldinger-Technik. Der Führungsdraht wird über die Arterie femoralis (Nr. 1) eingebracht und über die Aorta (Nr. 2) in die Herzkranzarterie vorgeschoben.

Der Erfolg der Dilatation wurde etwas eingeschränkt durch die relativ hohe Anzahl von Restenosierungen, die in der Literatur mit bis zu 60 Prozent beschrieben wurden [9].

Um diese zu senken, wurden unterschiedliche Techniken entwickelt. Neben der Laserangioplastie, Brachytherapie [10] [11], der Anwendung von Thrombektomiesystemen [12], Bohrern und Hochfrequenzrotablationen [13] setzten sich vor allem Stentsysteme durch. Stents besitzen eine meist zylindrische Form und eine Struktur, die die Aufweitung innerhalb des zu dilatierenden Gefäßes ermöglicht.

Die Ursprungsidee zum Stützen eines Gefäßes mittels einer Endoprothese wurde bereits 1964 durch Charles Dotter erbracht. Er wollte mit einer Silastic – Schiene ein Lumen in einem zuvor verschlossenen Blutgefäß erhalten [14].

Die ersten Stenteinsätze beim Menschen wurden 1986 von Jaques Puel in Frankreich und Ullrich Siegwart in der Schweiz [15] durchgeführt. Die Stents

erbrachten bessere Ergebnisse bezüglich eines sofortigen stabilen Lumengewinns, des Langzeitverlaufes und der zunächst erniedrigten Restenoserate [16] [17] [18] [19]. Die Methode war so erfolgreich, dass 2004 bereits über 80 Prozent aller PTCA's durch eine Stentimplantation ergänzt wurden [20].

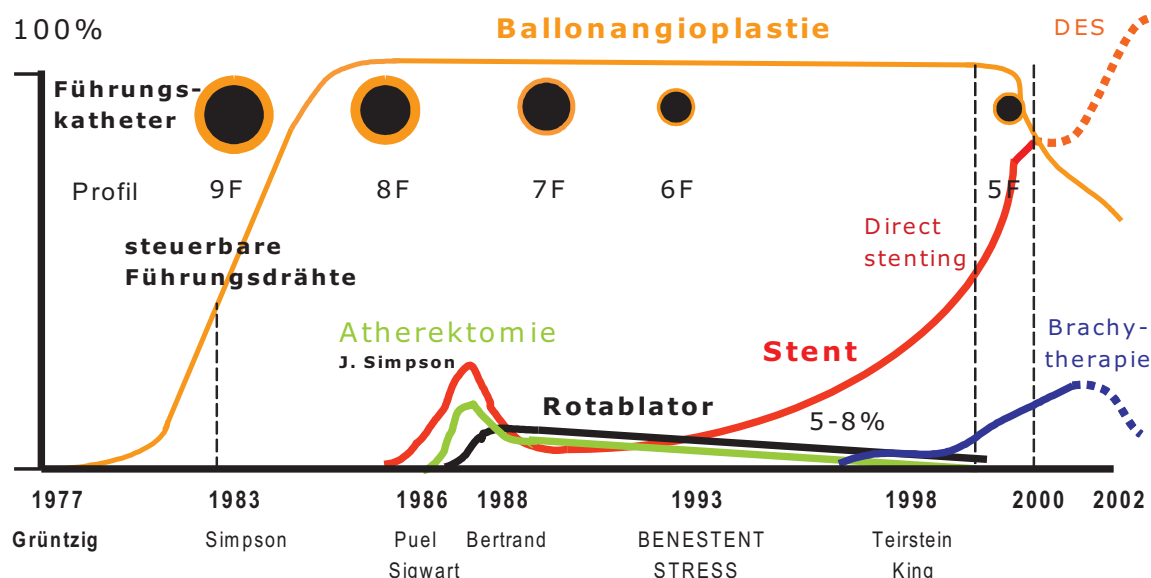


Abbildung 6: Entwicklung der interventionellen KHK Therapie [6] von 1977 bis in das Jahr 2002. Mit Beginn der 90er Jahre zeigt sich ein stetiges Ansteigen des Stentings von Arterien. Die anderen Methoden konnten sich nicht weiter etablieren.

Im weiteren Langzeitverlauf war aber auch diese Methode nicht ohne Komplikation. Es zeigten sich häufig (in manchen Arbeiten bis 60 Prozent [21]) In-Stent – Stenosen, die die Forschung in neue Bahnen mit unterschiedlichen Stentbeschichtungen und resorbierbaren Materialvarianten führte. Diese letzte Entwicklung geschah vor allem vor dem Hintergrund, dass man dauerhafte Intimaläsionen, wie sie bei der Implantation von metallischen Stents die Regel waren, als Ausgangspunkt für die Gefäßproliferation vermeiden wollte. Durch Optimierung der biomechanischen Parameter bei der Implantation müsste es möglich sein, einen Stent im Gefäß so zu platzieren, dass er ein ausreichendes Lumen ohne dauerhafte Intimaläsion offen hält und stabil mit gutem Wandkontakt im Gefäß liegt, um entsprechende Wachstumsinhibitoren in ausreichender Konzentration abgeben zu können.

1.4. Ziel dieser Arbeit

Im ersten Teil dieser Arbeit soll mittels experimentellen Versuchsaufbauten ein biomechanisches Verständnis bei der Implantation ballonexpandierbarer Stents entwickelt werden. Speziell soll gezeigt werden, wie ein Stent in Abhängigkeit vom Implantationsdruck einen relevanten Recoil, das heißt eine elastische Rückfederung mit Abnahme des Lumengewinns, entwickelt und wie sich dieser auf den postdilatatorischen Durchmesser auswirkt. Voraussetzungen für diese Aussage sind Kenntnisse über die Belastung des Stents, beschrieben durch Complianceeigenschaften der verwendeten Gefäße. Die Versuche werden deshalb in einem Gefäßmodell durchgeführt, dessen Eigenschaften bekannt sind und welches in biomechanischer Hinsicht vergleichbar mit nativen Koronarien ist.

Im zweiten Teil werden unter Berücksichtigung der gemessenen und berechneten biomechanischen Eigenschaften der Stents das Verhalten in nativen Schweinekoronarien und der Gefäßstatus hinsichtlich eines optimalen Implantationsergebnisses beurteilt. Kriterien dafür sind die Lage des Stents im Gefäß, ein ausreichender Lumengewinn, die Kontaktfläche der Stentstruts mit der Intima sowie die Intimabeschaffenheit nach Stentimplantation. Intimaeinrisse oder andere Läsionen nach Implantation des Stents erhöhen die Neointimabildung und somit eine Restenose im Stent. Je stärker die Wand des Gefäßes verletzt wird, umso höher ist die Dicke der Neointima und umso höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Restenose. Dies wurde 1994 bereits von Robert Schwartz und David Holmes untersucht und als „Injury score“ bezeichnet [22]. Eine optimale Kontaktfläche der Stents zur Gefäßwand ist für viele wirkstoffreisetzende Stents (Drug-Eluting-Stents) von aktueller Bedeutung, da über diese Kontaktfläche eine lokale Wirkstoffaufnahme erfolgt.

Aus diesen Untersuchungen sollen experimentell begründete Empfehlungen für die optimale Stentimplantation abgeleitet werden.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Gefäßmodell für biomechanische Untersuchungen

Das biomechanische Gefäßmodell muss mehrere Anforderungen zur Versuchsdurchführung erfüllen. Zum einen soll das Modell ähnliche mechanische Eigenschaften aufweisen wie ein natives Gefäß, um die Wechselwirkung mit dem Stent darzustellen. Zum anderen soll das Material verfügbar und leicht zu bearbeiten sein.

Polyurethanschläuche finden eine breite Anwendung in der Biomedizintechnik, insbesondere der biomechanischen Modellierung von arteriellen Gefäßen. Dabei spielt im vorliegenden Fall weniger die gute Biokompatibilität eine Rolle als vielmehr das Dehnungsverhalten. So wurden diese Materialien zur Kontrolle des Aufweitverhaltens und der Prüfung der radialen Festigkeit von Stents bei statischer Belastung bzw. der Ermüdungsbeständigkeit von expandierten Stents bei zyklischer Dauerbelastung verwendet [23][24]. Polyurethanschläuche dienen hier als Ersatz von Blutgefäßen und sollen den Stent auf Expansionsfähigkeit und Expansionsverhalten prüfen.

Aus biomechanischer Sicht sollten zunächst Polyurethanschläuche hinsichtlich ihres Dehnungsverhaltens und ihrer Wandstärke charakterisiert werden. Verwendet wurden ausschließlich Polyurethanschläuche mit der Herstellerangabe 1.L. Pellethane 90 AE. Als Eigenschaften kann bei diesen eine Reißfestigkeit von bis zu 42 MPa sowie ein Biegemodul von bis zu 75,8 MPa angenommen werden [25]. Insgesamt wurden jeweils 19 Schläuche mit 3,5 mm Innendurchmesser sowie 20 Schläuche mit 3,0 mm Innendurchmesser vermessen. Diese ermittelten Werte sollen mit den Herstellerangaben verglichen sowie als Vergleich zur Messung in den Koronarien herangezogen werden.

2.1.2. Koronare Stents

Unter einem Stent versteht man eine vaskuläre Endoprothese, die gezielt zur Therapie verengter Gefäßabschnitte eingesetzt werden kann. Ebenso kann diese Prothese zur Behandlung akuter sowie später Komplikationen eines PTCA – Eingriffes verwendet werden.

Stents können hinsichtlich diverser Kriterien eingeteilt werden. Bezüglich des Aufweitmechanismus sind selbstexpandierende Stents von ballonexpandierbaren Stents zu unterscheiden. Andere Kriterien sind ihr Material und ihre Beschichtung. Wesentliche Unterschiede existieren bei der Struktur (Design) der Stents verschiedener Hersteller und Anwendungsgebiete. Die Differenzierung nach Herstellungstechnologie unterscheidet bspw. in „slotted tube“ sowie „coil“ Stents.

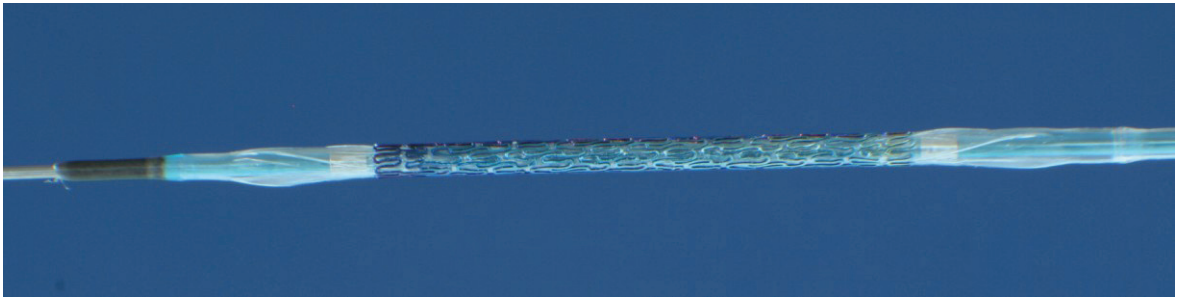


Abbildung 7: Nicht dilatierter Pro-Kinetic Stent (BIOTRONIK) auf dem Ballonsystem. Der Stent kann so durch die Engstelle des Gefäßes gebracht werden.

Die Stententwicklungen gehen stetig weiter. So spricht man in der Literatur von verschiedenen Generationen von Stents.

Stents der ersten Generation sind bereits seit 15 Jahren in der klinischen Anwendung. Sie haben keine bzw. eine lediglich passive Beschichtung. Durch weitere Verbesserung des Designs, der Bearbeitungsmethoden sowie der Applikationstechniken zeigen diese seit Jahren überzeugende klinische Ergebnisse, insbesondere durch Reduktion der akuten und subakuten thrombotischen Stentverschlüsse [26]. Die passive Oberflächenbeschichtung wird ebenfalls stetig mit dem Ziel der verbesserten Biokompatibilität weiterentwickelt [27], wobei hier Siliziumkarbid [28], Kohlenstoff [29] oder Titannitrit als Beschichtungen genannt werden müssen.

Stents der zweiten Generation zeichnen sich durch eine aktive Oberflächenbeschichtung aus und werden als Drug Eluting Stents (DES) bezeichnet.

Die ersten aktiv beschichteten Stents waren mit Heparin und Phosphorylcholin behandelt, um die Leukozyten – und Thrombozytenanlagerung an den Stent zu verhindern. Des Weiteren werden mittels Heparin die Migration sowie das Wachstum von glatten Muskelzellen eingedämmt [30] [31] [32]. Vergleichende Untersuchungen zwischen beschichteten und unbeschichteten Stents zeigten für

diese Typen jedoch keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der Restenoserate [26] [33] [34].

Weitere Beschichtungen werden nun mit Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus oder mit Taxolen (z. B. Paclitaxel) durchgeführt, welche aktiv in den Zellteilungszyklus eingreifen. Auch diese werden derzeit klinisch eingesetzt.

Stents der dritten Generation, sogenannte resorbierbare Stents, zeichnen sich durch einen kompletten Abbau des Systems nach Implantation aus. Chirurgische Eingriffe am offenen Herzen oder auch ein Wachsen der Gefäße sollen durch mögliche Stentreste nicht behindert werden. Das gilt als großer Vorteil dieser Generation von Stents. Ebenfalls können durch absorbierbare Stentmaterialien Langzeitschäden in Form von Materialunverträglichkeiten oder langfristige antithrombotische Therapien beim Patienten vermieden werden.

Erste Experimente mit abbaubaren Stents begannen bereits Ende der Achtziger Jahre mit dem so genannten Duke-Stent mit einer Beschichtung aus Poly-L-lactid (PLLA) [35]. Erste humane klinische Resultate aus PLLA-Stents wurden anschließend im Jahre 2000 veröffentlicht. Die Restenoserate nach sechs Monaten betrug hier 10,5% [36].

Ein weiterer abbaubarer Stent wird auf Basis von Polyhydroxybuttersäure seit den Neunziger Jahren untersucht [37][38][39][40]. Hier zeigte sich in der tierexperimentiellen Untersuchung im Kaninchen zwar eine stärkere Lumenreduktion im Vergleich zum permanenten Stent, gleichzeitig konnte ein vollständiger Abbau 26 Wochen nach Implantation nachgewiesen werden [41][42]. Die Auswahl des jeweiligen Stents wird unter anderem aufgrund der Größe der Engstelle der Koronarie getroffen. Es werden Stents in verschiedenen Längenabstufungen verwendet, um eine bestmögliche Versorgung der lädierten Koronarstelle zu ermöglichen. Durchmesserangaben beziehen sich auf die Durchmesser des Stents (Nenndurchmesser) bei einem gegebenen Ballondruck (Nenndruck, engl. Nominal Pressure). Praktisch kann der Durchmesser in Abhängigkeit vom Stentdesign und der Balloncompliance durch den Ballondruck in Grenzen variiert werden.

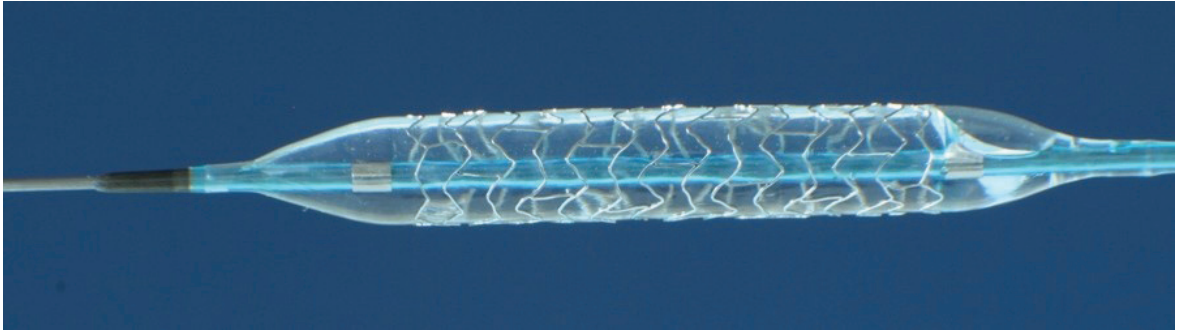


Abbildung 8: Dilatierter Pro – Kinetic Stent nach Ballondilatation. Durch den vom Ballon aufgebraachten Druck auf den Stent wird dieser aufgeweitet und erhält Wandkontakt.

Bei den in den Versuchen verwendeten Stents handelte es sich um Stents des Typs Pro Kinetic (BIOTRONIK), die hinsichtlich ihres Recoils bei unterschiedlichem Dehnungsverhalten untersucht wurden. Die Stents haben eine Länge von jeweils 15 mm. Als Durchmesser wurden sowohl 3,0 mm und 3,5 mm Stents verwendet. Diese Stenttypen wurden auch zur Implantation in der Schweinekoronarie verwendet. Die Verwendung eines einzigen Stenttyps schließt mögliche designabhängige Einflüsse auf die Messergebnisse aus, während die prinzipiellen biomechanischen Aussagen gesichert werden können.

2.2. Methoden

2.2.1. Charakterisierung des Gefäßmodells

Die als Gefäßmodell verwendeten Schläuche wurden hinsichtlich Durchmesser bei definierter Innendruckbelastung sowie ihrer Wanddicke untersucht. Mit diesen gemessenen Parametern konnte anschließend der E-Modul als Sekantenmodul für einen Druck von 0 bzw. 200 mmHg berechnet werden. Diese Werte erlauben eine Charakterisierung der Schläuche bezüglich des Dehnungsverhaltens und den Vergleich mit nativen Gefäßen.

2.2.1.1. Messung des Durchmesser

Um den korrekten Durchmesser unter Druckbelastung bestimmen zu können, wurden einzelne Schlauchstücke von ca. 5 cm Länge in ein 37° Grad warmes Wasserbad eingelassen. Das eine Ende des Schlauches wurde mit der Pumpanlage verbunden, während das andere Ende am Boden des Wasserbades auf einen Metallstift gesteckt wurde und druckdicht mit einem Abdichtungsring verschlossen wurde. Über die Pumpe wurde schrittweise per Hand der Druck auf

den Schlauch erhöht. Aus mehreren 20 cm lange Schlauchstücken wurden jeweils 4 Proben für die Untersuchung präpariert.

Die Messung des Durchmessers erfolgte durch Lasermessung in zwei Achsenebenen, aus denen jeweils der Mittelwert gebildet wurde. Die Druckerhöhung wurde von 0,02 bar bis zu 1,0 bar in 0,02 bar – Schritten durchgeführt. Der geänderte Durchmesser wurde am Lasermessgerät abgelesen. Als Ausgangsdurchmesser wurde vom Hersteller 3,5 mm sowie 3,0 mm veranschlagt. Es wurden 19 Schlauchabschnitte mit 3,5 mm als Ausgangsdurchmesser und 20 Abschnitte mit 3,0 mm in den jeweils ansteigenden Druckschritten vermessen. Insgesamt wurden jeweils fünf Schläuche der Länge von 20 cm jedes Durchmessers vermessen, die in jeweils vier Teile zu 5 cm aufgeteilt wurden. Somit erhielt man jeweils vier Ergebnisse pro Schlauch. Bei jeweils fünf Schläuchen der unterschiedlichen Durchmesser konnte man anschließend die Messergebnisse mitteln. Somit wurden Messfehler reduziert.

2.2.1.2. Messung der Wanddicke

Die Wanddicke der einzelnen Schlauchabschnitte wurde mit einer Messuhr der Firma Mitutoyo (Genauigkeit 1µm, Fa. Mitutoyo Neuss Deutschland) gemessen. Nach Nullkalibrierung wurde die Wanddicke in µm abgelesen und in mm umgerechnet. Alle Schlauchabschnitte wurden sowohl an beiden Enden vermessen und anschließend der Mittelwert bestimmt. Somit erhielt man für jeden Schlauch einen genauen Wert der Wanddicke.

2.2.1.3. Berechnung des E-Moduls

Als Elastizitätsmodul wird der Materialkennwert definiert, der den Zusammenhang zwischen Spannung und Dehnung bei der Verformung eines festen Körpers mit linear elastischem Verhalten beschreibt. [43]

Hier wird die Aufweitung des Körpers durch der Innendruckerhöhung des Schlauches auf die Wand erbracht, wodurch das Rohr eine Erhöhung des Durchmessers erfährt.

Auch unter Kenntnis, dass der E-Modul lediglich zur Beschreibung linear elastischer Verformungen sinnvoll ist, wird er hier als gut einzuschätzende Größe angewandt. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Messung plastische oder

viskoelastische Verformungen des untersuchten Gefäßmodell in diesem Versuch vernachlässigt werden können.

Grundlage für die Kennwertermittlung ist die so genannte Kesselgleichung, die folgendermaßen definiert ist:

$$E = \frac{\Delta p \cdot r^2}{\Delta r \cdot s}$$

E= E-Modul

Δp = Druckänderung

r= Radius

Δr = Radiusänderung

s= Wanddicke.

Die Gleichung beschreibt den Zusammenhang zwischen Innendruckzunahme und resultierender Zunahme des Radius mit dem E-Modul als Proportionalitätsfaktor. Die Wanddicke s wurde für diese Abschätzung separat bestimmt und näherungsweise als konstant angesehen.

Alle Werte wurden in Megapascal (MPa) angegeben. Als höchste Druckänderung wurde der Wert 0,24 bar verwendet, da das einem Druck von ca. 200 mmHg entspricht und auch in vivo erwartet wird.

2.2.2 Charakterisierung der Koronarstents

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die Stents in den vorher charakterisierten Modellgefäßen bei unterschiedlichen Druckstufen implantiert. Durch den steigenden Ballondruck wird eine Zunahme des Aufweitdurchmessers erreicht. Ziel ist es, eine Aussage über die Veränderung des Recoils bei steigendem Aufweitdurchmesser treffen zu können sowie eine Einschätzung, inwiefern eine mögliche Reibung zwischen den Schläuchen und Stents den Recoil beeinflusst. Ziel ist es weiter, eine Aussage über das Zusammenspiel beider Komponenten und deren Auswirkung auf den Recoil treffen zu können. Fragen sind:

Wird der Recoil bei steigendem Aufweitdurchmesser kleiner oder größer? Bis zu welchem Durchmesser ist eine Stentexpansion sinnvoll? Ab welchem Durchmesser kann kein besseres Ergebnis in Bezug auf einen Lumengewinn mehr erzielt werden, ist aber umso mehr eine Läsion des Gefäßes zu befürchten?

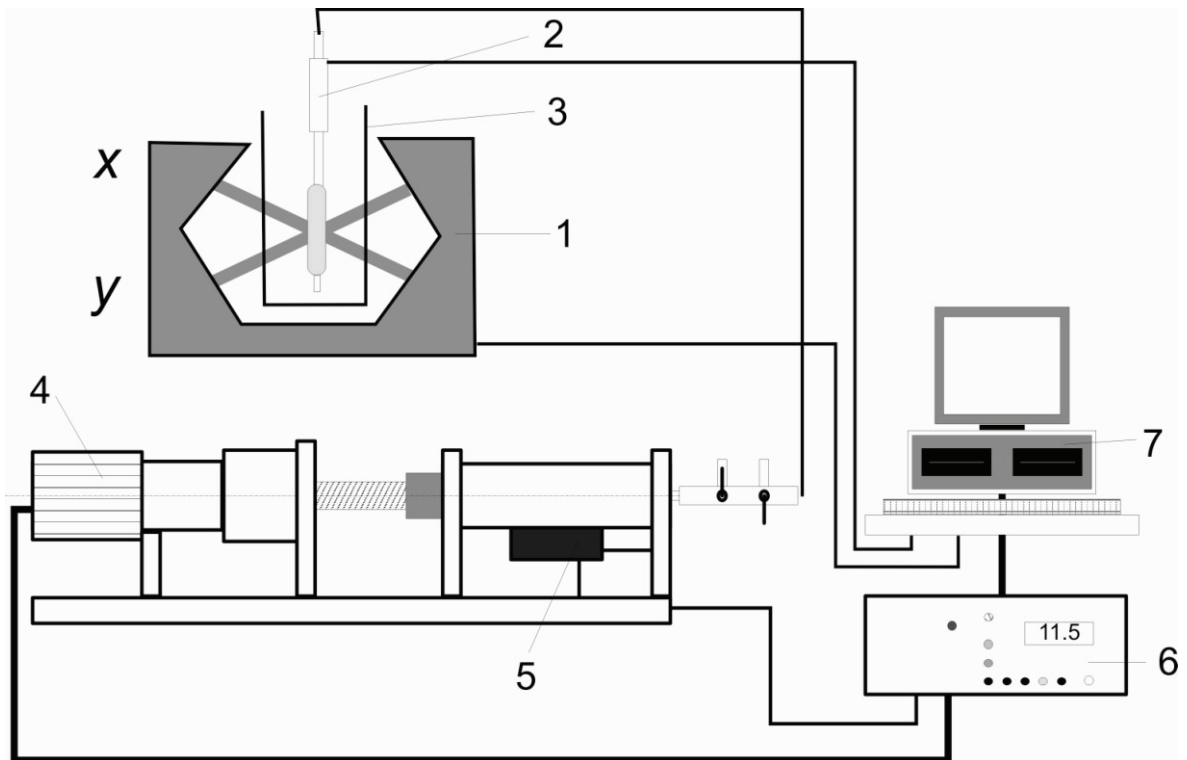


Abbildung 9: Schema des Versuchsaufbau. Die Druckerhöhung erfolgt über die Druckpumpe (4); der Durchmesser wird mittels Laserscanner (1) in zwei Richtungen vermessen und am Computer registriert

- 1 = Laserscanner (X – und Y – Achse)
- 2 = Halterung
- 3 = Wasserbad mit Stent
- 4 = Druckpumpe
- 5 = Druckmessung
- 6 = Anzeige
- 7 = Computer

Der Versuchsaufbau ähnelt dem zur Charakterisierung der Polyurethanschläuche. Ein Schlauch unterschiedlichen Innendurchmessers (3.0 mm und 3,5 mm) wird über einen Führungsdraht in ein 37 Grad warmes Wasserbad eingebracht. Über denselben Führungsdraht wird nun der Stent auf einem Ballonkatheter in den Schlauch geschoben. Der Ballonkatheter ist mit der computergesteuerten Druckpumpe verbunden, die den Druck schrittweise um jeweils 2 bar erhöht und nach jeder Druckerhöhung das gesamte System wieder auf 0 bar zurückfährt (deflatiert). Der Enddruck betrug im Experiment 20 bar. Das gesamte System wird anfangs entlüftet, um den Druck nur hydraulisch aufzubauen. Die jeweiligen Durchmesseränderungen werden mittels Lasermessung aufgenommen und im Computer graphisch aufgetragen. Per Laser wurde die gesamte Länge des Stents

von 15 mm in 0,5 mm Schritten vermessen. Der Stent wurde in zwei Richtungen (X, Y) vermessen und aus beiden Durchmesserwerten der geometrische Mittelwert (RMS) gebildet. Anschließend wurde für jede Druckstufe aus den vorhandenen 30 Einzelwerten (RMS) ein Mittelwert des Stentdurchmessers gebildet, welcher die Stentaufweitung für die jeweilige Druckstufe dokumentierte. Am Schluss der Messung erhielt man also für jeden Stent 20 Durchmesserwerte: 10 Durchmesser wurden unter Druck gemessen und 10 Durchmesser wurden nach Ballondeflation gemessen. So erhielt man für jede Druckstufe zwei Durchmesser, die zum einen den Außendurchmesser des Stents bei dieser Druckstufe und den dazugehörigen Außendurchmesser nach Entlastung (Recoil) repräsentieren. Aus diesen beiden Werten konnte der elastische Recoil für den jeweiligen Druck berechnet werden. Der elastische Recoil wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$Re\ coil = \frac{\text{Durchmesser } r(\text{bei jeweiligem Druck}) - \text{Durchmesser } r(0\ bar)}{\text{Durchmesser } r(\text{bei jeweiligem Druck})} \cdot 100\ \%$$

$$Recoil = \frac{(d_p - d_{p0})}{d_p} \cdot 100\ \%$$

Die Darstellung des Recoil in Abhängigkeit vom Aufweitdruck bzw. zugehörigem Aufweitdurchmesser lässt erkennen, ob ein Zusammenhang besteht und welchen Einfluss steigende Aufweitdurchmesser auf den Recoil haben.

Insgesamt wurden vier Stents mit 3,0 mm Nenndurchmesser und vier Stents mit 3,5 mm Nenndurchmesser vermessen.

Um zu untersuchen, inwieweit eine Reibung zwischen Stentstruts und Gefäßmodell Auswirkungen auf das Aufweitverhalten, insbesondere den elastischen Recoil, hat, wurden jeweils zwei Stents in Schläuche eingebracht, bei denen die Reibung zwischen Stentstruts und Schlauchinnenwand durch Silikonspray verringert wurde.

Der ganze Versuch wird mittels Videokamera aufgezeichnet. Die Videokamera zeigt den auf dem Ballonkatheter befindlichen Stent im Schlauch und zeigt sehr gut die Entfaltung des Stents bei den unterschiedlichen Druckstufen.

3. Ergebnisse

3.1. Messergebnisse bei Aufdehnung der Polyurethanschläuche in unterschiedlichen Druckstufen

Es zeigte sich, dass der Durchmesser der einzelnen Schläuche mit steigendem Druck zunimmt, wobei sich bei Drücken bis zu 0,60 bar eine lineare Druck-Durchmesser-Abhängigkeit ergibt. Mit weiter erhöhtem Innendruck wurde eine progressive Durchmesserzunahme beobachtet. Dies gilt sowohl für die 3,0 mm Schläuche als auch für die 3,5 mm Schläuche. Die 3,5 mm Schläuche wurden bis zu etwa einem Millimeter im Durchmesser überdehnt (Werte bis zu 4,525 mm bei Schlauch 3.4.). Die 3,0 mm Schläuche nahmen bis zu 0,6 mm im Durchmesser zu (Maximaler Außendurchmesser 3,682 mm bei Schlauch 5.4.).

Aufgrund des Kurvenverlaufs ergaben sich gut verwertbare Werte für die Berechnung des E-Moduls.

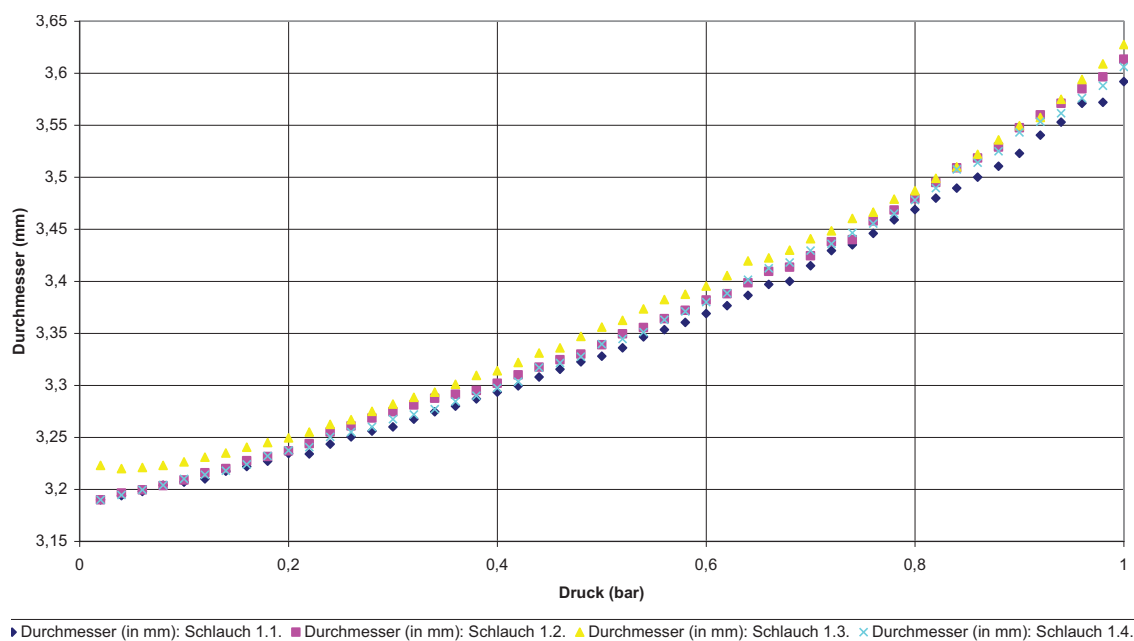


Abbildung 10: 4 Schlauchabschnitte mit Nenndurchmesser 3,0 mm werden in 0,02 bar Schritten stufenweise von 0 bar bis 1.0 bar aufgedehnt. Der Durchmesser steigt bis auf 3,6 mm. Alle Abschnitte zeigen ein ähnliches Aufweitungsverhalten.

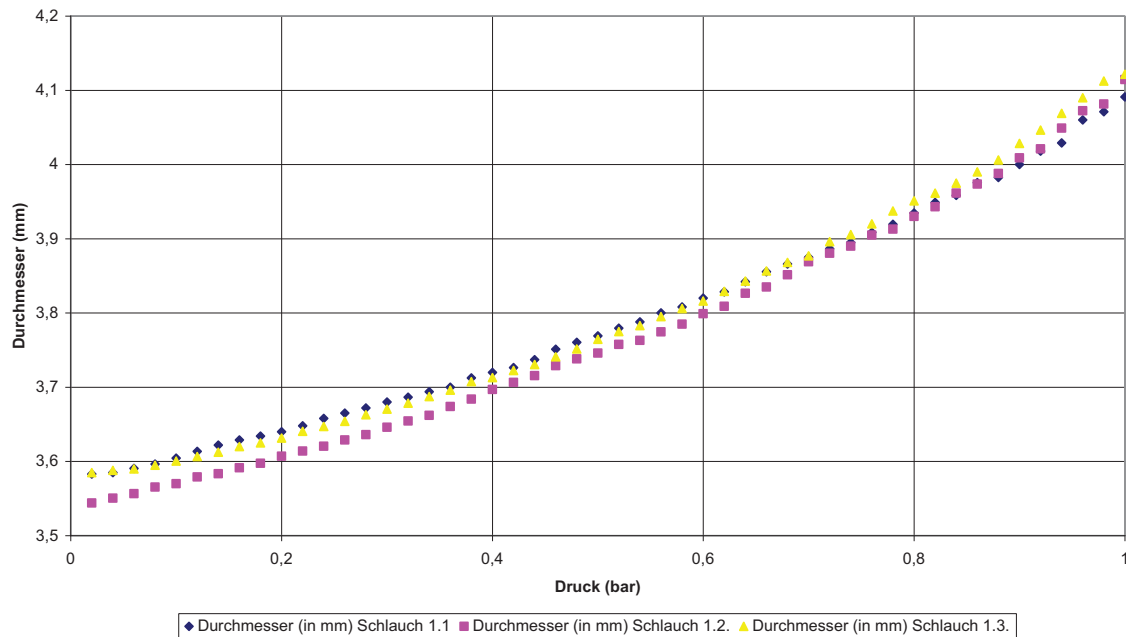


Abbildung 11: 3 Schlauchabschnitte mit Nenndurchmesser 3,5 cm werden in 0,02 bar Schritten stufenweise von 0 bar bis 1.0 bar aufgedehnt. Der Durchmesser steigt bis zu 4,13 cm. Alle Abschnitte zeigen ein ähnliches Aufdehnungsverhalten

Aus den Messdaten wurden die ermittelte Durchmesseränderung bei einer Druckveränderung von 0,24 bar mit dem dazugehörigen Radius, der Wanddicke und Radiusänderung verwendet und der Sekantenmodul bei diesem Druck berechnet. Das Ergebnis wird in MPa angegeben. Dies entsprach somit dem E-Modul bei einem Druck von 200 mmHg.

Die Zusammenfassung aller Messreihen ergab einen mittleren E-Modul für den 3,5 mm Schlauch von $30,78 \pm 5,25$ MPa und für den 3,0 mm Schlauch $32,82 \pm 5,53$ MPa. Das entspricht der erwarteten Größenordnung und liegt noch unterhalb der Reißfestigkeit (43 MPa) und des Biegemoduls (75,8 MPa). [23]

Die Charakterisierung hat ergeben, dass mit dem angegebenen maximalen Innendruck der Durchmesser bei den 3,5 mm Schläuchen um knapp 30% sowie bei den 3,0 mm Schläuchen um knapp 23% gesteigert werden konnte. Die Wanddicken waren in allen gemessenen Teilen nahezu identisch, was für die Konstanz der Materialproduktion spricht. Die bestimmten E-Modul-Werte von 30,78 MPa (3,5 mm Schlauch) und 32,82 MPa (3,0 mm Schlauch) sollen später zu Vergleichen mit natürlichen Koronarien herangezogen werden.

Dazu ist die Kenngröße der Gefäßcompliance C , definiert als Durchmesseränderung Δd bezogen auf eine Innendruckänderung von $\Delta p = 100$ mmHg, üblich:

$$C = \frac{\Delta l}{d_o} \cdot \frac{100}{\Delta p} \cdot 100 \%$$

Für beide verwendeten Schlauchdurchmesser von 3.0 bzw. 3.5 mm ergeben sich Compliancewerte von ca. 1,06 %/100 mmHg (für 3,0 mm) bzw. 1,26%/100 mmHg (für 3,5 mm).

Sie sind damit um ca. eine Faktor 5 steifer als gesunde Arterien [44] und gut geeignet, pathologisch veränderte Gefäße zu simulieren. Mit diesen Ergebnissen bieten die Schläuche brauchbare Voraussetzungen, um die biomechanische Beurteilung von Stentaufweitungen im Gefäß zu modellieren.

3.2. Ergebnisse der Stentvermessungen

Die in der Arbeit verwendeten Koronarstents wurden nach oben beschriebenen Messverfahren beurteilt. Insgesamt wurden vier Pro-Kinetic Stents mit einem Nenndurchmesser von 3,0 mm und vier Pro-Kinetic Stents mit einem Nenndurchmesser von 3,5 mm vermessen. Alle Stents hatten als Länge 15 mm.

3.2.1. Quantitative Ergebnisse

Dehnungsverhalten der Stents bei steigenden Druck

3,0 mm Stent:

Alle vier Stents konnten mittels Ballondilatation problemlos aufgedehnt werden. Der Ausgangsdurchmesser bei Nenndruck lag bei allen vier Stents über 3,2 mm, welches eine Abweichung von 0,2 mm zum angegebenen Nominaldurchmesser darstellt. Hier ist die zusätzliche Wandstärke des Prüfschlauchs wirksam. Abbildung 12 zeigt, dass zunächst ein Druck von acht bar aufgebracht werden muss, um eine Überdehnung des Prüfschlauches durch den Stent zu erreichen. Dies wurde im Videobild beobachtet. Bei niedrigeren Drücken fand kein Wandkontakt zwischen Stent und PU-Schlauch statt, so dass keine Durchmesserzunahme beobachtet werden konnte.

Für höhere, steigende Ballondrucke wurde ein kontinuierlicher Durchmesseranstieg beobachtet. Die Höchstdurchmesser erreichten bei 20 bar über 3,7 mm. Im Durchschnitt wurden die Stents maximal um ca. 0,4 mm gedehnt, was einer Durchmesserzunahme von ca. 12 Prozent entspricht.

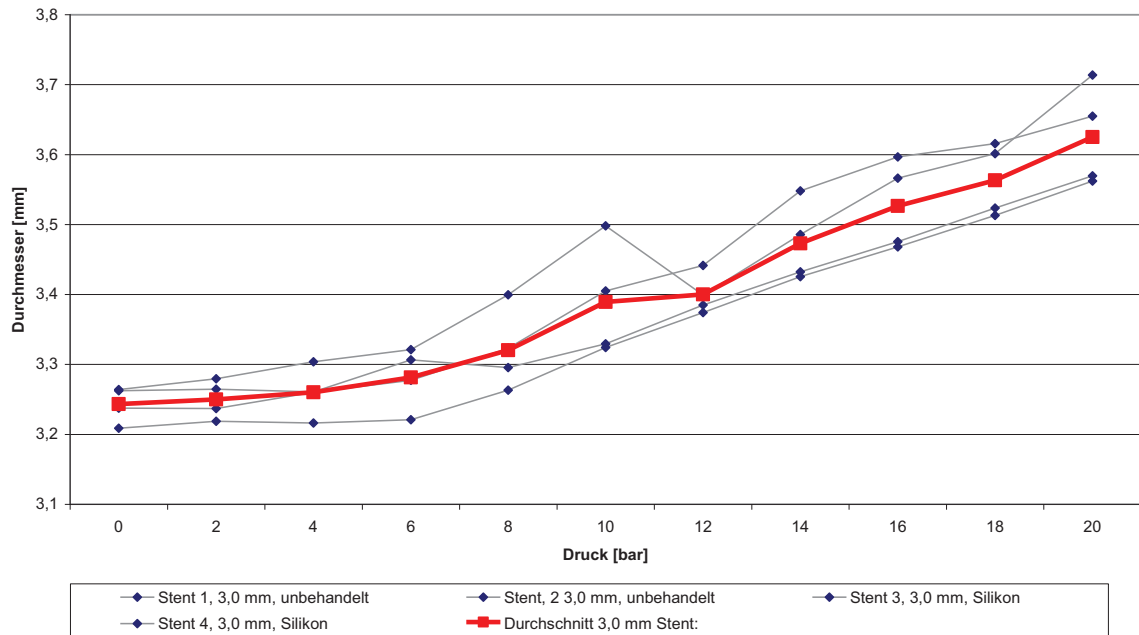


Abbildung 12: Durchmesserzunahme der 3,0 mm Stents. Die Stents werden stufenweise um jeweils 2 bar von 0 bis 20 bar aufgedehnt. Die einzelnen Stents zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf. Rot ist der Durchschnitt aller vermessenen Stents.

3,5 mm Stent:

Auch in der Gruppe der Stents mit 3,5 mm Durchmesser ließen sich alle Proben problemlos entfalten. Der Ausgangsdurchmesser bei Nenndruck lag hier ebenfalls mit 3,68 mm bis 3,72 mm höher als der Nenndurchmesser von 3,5 mm. Es war Ballondruck von 6 bar notwendig, um eine Aufdehnung des Prüfschlauches durch den Stent zu beobachten. Im Durchschnitt wurde hier ein mit ca. 15 Prozent leicht höherer Durchmessererfolg beim maximalen Ballondruck von 20 bar erreicht als bei den Stents mit 3,0 mm Durchmesser.

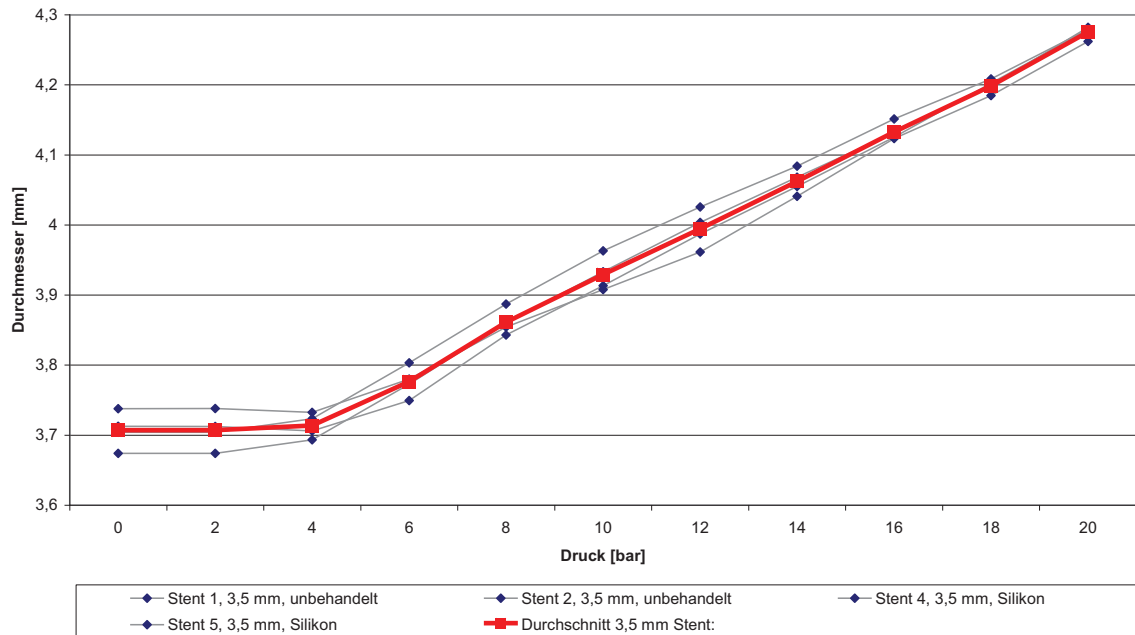


Abbildung 13: Durchmesserzunahme der 3,5 mm Stents. Auch hier werden die Stents jeweils um 2 bar stufenweise von 0 bar auf 20 bar aufgedehnt. Rot der Durchschnittsverlauf. Alle Stents zeigen ein ähnliches Aufdehnungsverhalten.

Recoilverhalten des Stents

3,0 mm Stent:

Der Recoil in dieser Gruppe wurde gemäß oben genannter Formel für den jeweilig aufgewendeten Druck berechnet. Es zeigte sich, dass bei zunehmendem Aufweitdruck durch den Ballon der Recoil des Stents ebenfalls zunimmt. Der erste relevante Recoil wird bei 8 bar Druckaufweitung bestimmt. Bei geringerem Ballondruck kann kein Recoil ermittelt werden, da die Aufweitung im Schlauch nicht messbar war. Der durchschnittliche Höchstrecoil liegt bei ca. 5,24 Prozent. Es zeigt sich, dass bei Anpressdrücken zwischen 10 und 20 bar eine tendenzielle Recoilzunahme stattfindet. Der niedrige Recoilwert nach Aufweitung mit 8 bar Ballondruck ist darauf zurückzuführen, dass im entlasteten Zustand kein Kontakt zwischen Stent und Schlauchinnenwand auftritt.

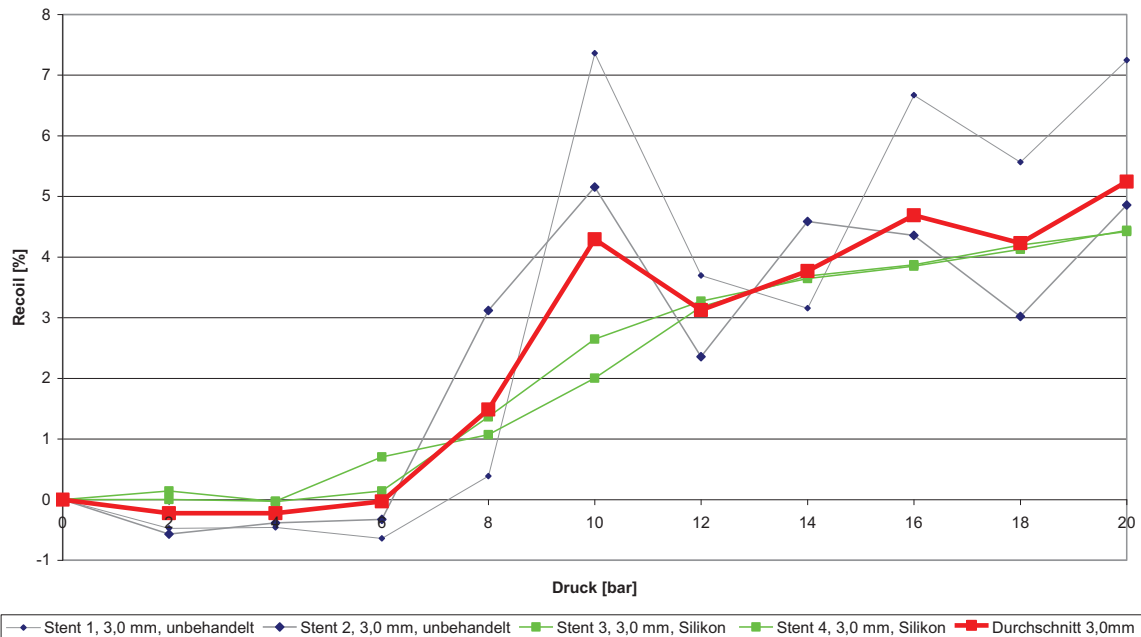


Abbildung 14: Recoilzunahme in der Gruppe der 3,0 mm Stents. Aufdehnung der Stents jeweils um 2 bar stufenweise von 0 bar auf 20 bar. Recoilmessung jeweils nach Deflation des Ballons. Rot der Durchschnittsrecoil, grün Kurvenverläufe von Stents mit vorheriger Silikonbearbeitung.

In Millimeter gemessen bedeutet der Recoil eine Abnahme des Gefäßenddurchmessers von ca. 0,049 mm bei einer Aufdehnung mit 8 bar bis zu 0,190 mm bei einer Aufdehnung mit dem Höchstdruck von 20 bar.

3,5 mm Stent:

Auch bei dieser Gruppe wurde der Recoil nach oben genannter Formel errechnet. In der Gruppe konnte ein erstmals relevanter Recoil bei 6 bar festgestellt werden. Auch hier ist festzustellen, dass nach Stentaufweitung mit 6 bar bei der anschließenden Entlastung des Ballons der Wandkontakt zwischen Stent und Innenwand des Prüfschlauchs verloren ging und damit der elastische Recoil des Stents nicht korrekt gemessen werden konnte. Mit weiter steigendem Aufweitdruck wurde eine kontinuierliche Zunahme des Recoils gemessen. Der stärkste Recoilzuwachs erfolgte bis zu einem Aufweitdruck von 12 bar. Anschließend nahm der Recoil bei steigendem Druck nur noch schwach zu. Höchstdurchschnittswerte waren hier ähnlich wie bei der vorher beurteilten Gruppe ein Recoil von ebenfalls 5,24 Prozent bei dem Maximaldruck von 20 bar.

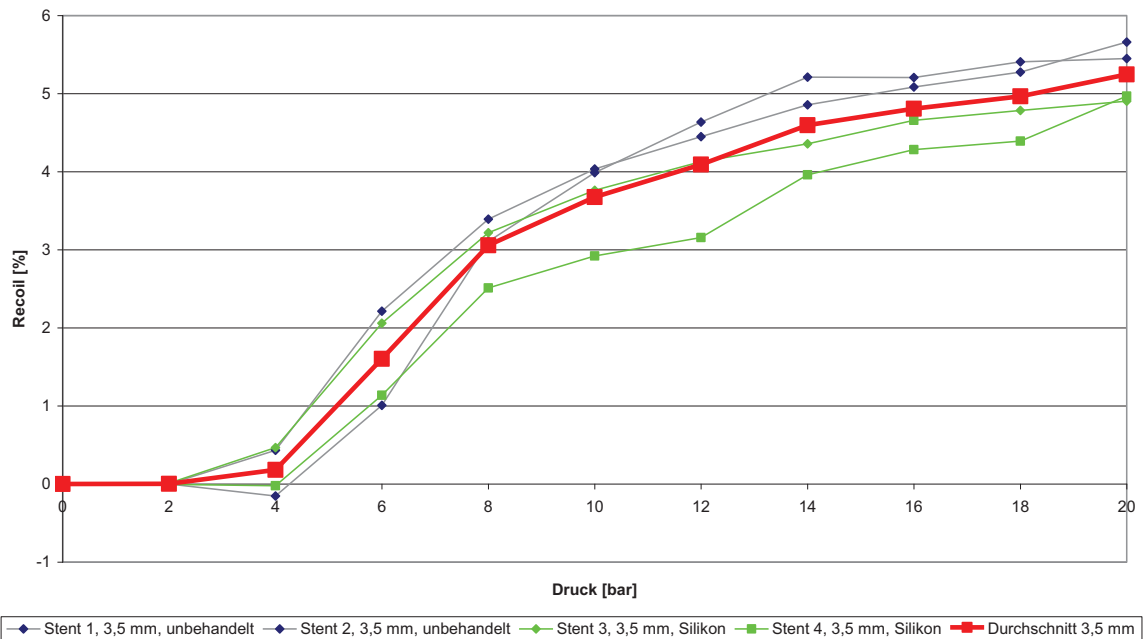


Abbildung 15: Recoilzunahme in der Gruppe der 3,5 mm Stents. Aufdehnung der Stents stufenweise um jeweils 2 bar von 0 bar auf 20 bar. Recoilmessung nach Deflation des Ballons. Anstieg des Recoils ab 6 bar sichtbar. Rot der Durchschnittsrecoil. Grün Kurvenverläufe von Stents mit vorheriger Silikonbeschichtung.

Einfluss der Reibung auf das Recoilverhältnis des Stents

3,0 mm Stent:

In dieser Gruppe zeigen beide Stents, die in einen mit Silikon behandelten Schlauch implantiert wurden (in Abb. 15 grün dargestellt), einen stetigeren Kurvenverlauf als die Stents, die in einen unbehandelten Schlauch eingesetzt wurden (jeweils grau in Abb. 15). Der Recoil war bei beiden Stents leicht geringer als der Durchschnittswert. Die verringerte Reibung hatte demnach vor allem Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Messungen.

3,5 mm Stent:

In dieser Gruppe zeigen alle Recoilwerte eine ähnliche Abhängigkeit vom Aufweitdruck. Die Recoilkurven der mit Silikon behandelten Schläuchen (jeweils grün) liegen allerdings auch hier unter dem rot markierten Durchschnittsrecoil.

3.2.2. Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl die 3,0 mm Stents als auch die 3,5 mm Stents zeigen ein ähnliches Aufdehnungsverhalten hinsichtlich ihres Durchmesseranstiegs (Systemcompliance) und elastischen Recoils. Die Durchmesserkurven beider Stentgruppen zeigen einen annähernden linearen Verlauf mit einer vergleichbaren Steigung. Die Durchmesserzunahmen sind prozentual gleich hoch und auch das Verhalten bei unterschiedlichen Aufweitdrücken ist vergleichbar. Der Grund hierfür liegt in der Compliance der Ballons, die die Aufweitung wesentlich bestimmt. Der Ballondruck ist hier das Mittel, um eine Durchmesseränderung des Stent/Ballonsystems zu erreichen.

Die Recoilkurven (Abb. 14 und Abb. 15) zeigen für beide Durchmessergruppen einen ähnlichen Verlauf. So zeigen beide Kurven einen vergleichbaren Recoilanstieg mit zunehmendem Ballondruck und damit Aufweitdurchmesser. Beide Kurven zeigen ab einer bestimmten Durchmesseränderung eine abgeflachte Tendenz. Der elastische Recoil ist ein Charakteristikum des Stents und wesentlich durch dessen Material und Design bestimmt. Im Experiment ist zusätzlich die radiale Steifigkeit von Bedeutung, da die Aufweitung gegen den Widerstand des umgebenden Gefäßes erfolgte.

Auch hinsichtlich der Reibung zeigen beide Stentgruppen ein fast identisches Verhalten. Bei beiden Gruppen liegen sowohl die Recoilwerte der mit Silikon behandelten Schläuche als auch die Durchmesserwerte unter den Durchschnittswerten der jeweils vermessenen Gruppen. Das bedeutet für den Recoil in beiden Fällen eine leichte Abnahme, die so gering ist (0,5%), dass sie in der praktischen Anwendung vernachlässigbar ist.

4. Diskussion der biomechanischen Untersuchungsergebnisse

Die oben geschilderten Versuche zeigen, dass Polyurethanschläuche prinzipiell geeignet sind, um ideale Gefäße zu simulieren. Aufgrund des gut definierten Materials verfügen sie in allen Bereichen über ein reproduzierbares Elastizitätsverhalten. Die in den Untersuchungsreihen errechneten E-Module sind untereinander vergleichbar und entsprechen auch den in der Literatur angegebenen Werten [45].

Bezogen auf die Compliance der Schläuche zeigen Vergleiche mit der Literatur gewisse Ähnlichkeiten mit atherosklerotischen Gefäßen. Numao et al. berechnete eine Compliance von 0,11mm/100mmHg für koronarkranke Patienten [46]. In diesem Fall zeigt sich eine starke Ähnlichkeit zwischen den Schläuchen sowie atherosklerotisch veränderten Gefäßen. Ähnliches zeigt sich bei einem Vergleich mit Alfonso et al. [47]. Hier wurde die Compliance von Koronarien ebenfalls mit intravaskulärem Ultraschall bestimmt. Es zeigten sich ähnliche Werte in atherosklerotischen Bereichen der Arterie wie in den Polyurethanschläuchen [47]. In beiden Arbeiten wurde für gesunde Koronarien Compliancewerte von 3,6%/100mmHg (Numao) bzw. $1,2 \cdot 10^{-3}/\text{mmHg}$ (Alfonso) angegeben. Hier zeigt sich, dass die Compliance der Schläuche etwas geringer als die gesunder Gefäße ist und eher sklerotischen Gefäßen entsprechen.

Insofern sind die Polyurethanschläuche auch in idealer Weise geeignet, unter experimentellen Bedingungen Aussagen über die Wechselwirkungen zwischen Stent und Gefäß verschiedener Stentsysteme und – designs zu ermöglichen.

Bei Stents der ersten und unmittelbar folgenden Generation gestaltete sich der Recoil zu einem erheblichen Problem, da er je nach Konfiguration der Stents, Designs und des Materials Recoilwerte bis 30 Prozent aufwies [48] [49]. Die weitere Entwicklung brachte eine deutliche Stabilisierung der Stentsysteme durch Material und Design mit Recoilwerten von 5 bis 7 Prozent [50].

Aktuelle Stents zeigen wie der von uns verwendete Pro-Kinetic Stent noch Recoilverhältnisse von unter 5 Prozent [51], was in absoluten Zahlen ausgedrückt zwischen 0,05 mm und 0,19 mm Durchmesseränderung für die Gruppe der 3,0 mm Stents ausmacht und damit hämodynamisch vernachlässigbar ist. Ähnliche Zahlen wurden für die 3,5 mm Stent – Gruppe festgestellt. Als absolute Außendurchmesser wurden in der Gruppe der 3,0 mm Stents eine Zunahme von

bis zu 0,7 mm gemessen. In der Gruppe der 3,5 mm Stents wurden als höchste Außendurchmesser 4,2 mm gemessen.

Für die folgenden Untersuchungen musste daher eine Ergebnisbeeinflussung wegen eines Recoils nicht befürchtet werden. Sie wurde daher vernachlässigt.

5. In vitro Untersuchungen von Stents in Schweinekoronarien

5.1. Material und Methoden

5.1.1. Material

5.1.1.1. Koronarstents

Für die in-vitro Implantationsversuche in Koronargefäße wurden die bereits vorher charakterisierten Stents vom Typ Pro–Kinetic Stent der Firma Biotronik verwendet. Die Stents bestehen aus einer hochfesten Legierung aus Kobalt – Chrom L-605, die extrem dünne Streben zulässt. Die Streben sind nur ca. 60 µm dünn. Das Stentdesign besteht aus einer Doppelhelix und ist so gestaltet, dass es eine große Konformität der äußeren Schicht bewirkt. Durch diese Designstruktur und die dünnen Streben entsteht ein sehr niedriges Profil, was der Intimaverletzung entgegenwirkt [52].

Insgesamt wurden 25 Stents mit 3,0 mm Durchmesser implantiert. Die Stentlänge betrug bei allen Versuchen 15 mm.

5.1.1.2. Herzgefäße des Schweins

Die Schweinekoronarien wurden alle im Schlachthof des Forschungsinstituts für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere (FBN) Dummerstorf entnommen. Es wurden durchgängig Schweinekoronarien im Durchmesser zwischen 2,4 mm und 3,0 mm verwendet. Alle Tiere waren Jungsauen, die keinerlei Krankheiten oder andere Auffälligkeiten der Arterien gezeigt hatten. Die Arterien wurden unmittelbar nach Exitus des Tieres vor Ort aus dem Herzgewebe heraus präpariert und in ein Nährmedium eingelegt. Das Nährmedium wurde aus 250 ml Wasser sowie 3,375 gr. Dulbecco's mod. Eagle – Medium (kurz DMEM) A1986, 9050 der Firma AppliChem (Darmstadt, Deutschland) gemischt. Dieses wurde in 250 ml Wasser mit einem Magnetrührer der Firma Heidolph MR (Schwabach, Deutschland) gelöst. Anschließend wurden 0,925 g Natriumbicarbonat sowie 6,25 ml HEPES Lösung als pH – Puffer zugegeben. Damit wurde eine pH – neutrale Lösung hergestellt. Nach Sterilisierung im Sterilfilter Milipore (Massachusetts, USA) wurden noch 25 ml Fetal – Bovine – Serum der Firma PAA (Pasching Österreich) hinzugegeben. Als Antibiotikum wurden zusätzlich 5 ml Penstrep ebenfalls der Firma PAA (Pasching, Österreich), bestehend aus Penicillin und Streptomycin zugegeben. In dieser Lösung erfolgte der Transport ins Labor. Dort wurden die

Arterien komplett frei präpariert und gereinigt. Anschließend wurden die Stents in die frischen Arterien implantiert. Insgesamt vergingen zwischen Explantation aus dem Schwein und Implantation des Stents drei Stunden.

5.1.2. Implantationsmethode

Implantation der Stents in die Herzgefäße des Schweins

Der Ausgangsdurchmesser der Arterie wurde mittels verschiedener Prüfdorne (Fa. Knuth, Wasbek, Deutschland) mit einer Genauigkeit von 0,1 mm gemessen. Die Implantation des Stents erfolgte in Seldingertechnik, wobei über einen Führungsdraht der Stent in der Mitte des Gefäßes platziert und in unterschiedlichen Druckstufen aufgedehnt wurde. Insgesamt wurden mit dieser Prozedur 25 Gefäße mit Ballondrücken von 10 bar, 12 bar, 13 bar, 14 bar und zweimal mit 16 bar behandelt. Pro Druckgröße wurden vier Koronarien aufgedehnt. Der Aufweitdruck wurde mittels einer Handpumpe eingestellt und die Ballondilatation eine Minute aufrechterhalten. Nach Ballondeflation wurde dieser entfernt und der Stent war in der Koronarie implantiert.

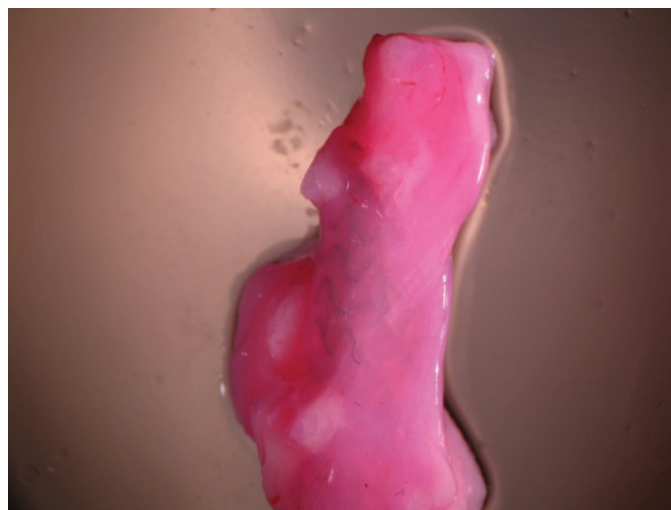


Abbildung 16: Stent in nativer Schweinekoronarie. Einbringen des Stents in Seldingertechnik in Koronarie mit anschliessender Aufdehnung mit Handpumpe. Nach Deflation Entfernung des Ballons aus der Koronarie.

5.1.3. Präparation

Die aufgedehnten Arterien mit Stent wurden in Epoxydharz fixiert. Die Proben wurden zunächst dehydriert, indem diese jeweils für zwei Stunden eine 65%-ige, 80%-ige und 100%-ige Ethanollösung durchlaufen haben. Zum Abschluss wurden die Proben weitere zwei Stunden in Aceton eingelegt und anschließend luftgetrocknet. Die Einbettung erfolgte in Epo-Thin der Firma Buehler. Hierbei

handelt es sich um einen Zwei-Komponenten-Harz, bestehend aus Resin sowie Hardener, die in einem Mischungsverhältnis von 100 g zu 36 g angerührt werden. Die Proben werden in diese Mischung mit Schutzhandschuhen eingebracht und unter dem Exsikkator Variolab Mobilien WE 90 der Firma Waldner (Wangen, Deutschland) entgast. Hier wurde mehrfach ein Vakuum angelegt, um Lufteinschlüsse in den Proben zu vermeiden. Nach 18 Stunden war das Harz bei Raumtemperatur ausgehärtet.

Aus den eingebetteten Proben wurden mit der Diamantdrahtsäge Histo – Saw DDM – P216 der Firma DDM (Lancaster Pike Wilmington, DE, USA) zwei Abschnitte herausgesägt. Der eine Abschnitt wurde zur Untersuchung des Querschnitts belassen, während aus dem anderen Abschnitt ein Längsschnitt gefertigt wurde. Beide Schnitte wurden mit 1200, 2400 und 4000 Schleifpapier geschliffen und poliert. Im Anschluss folgte eine Färbung mit Toluidinblau und Silbernitratlösung, um eine genaue Beurteilung der Wandabschnitte unter dem Mikroskop Axioskop der Firma Zeiss (Jena, Deutschland) zu ermöglichen. Mit diesen beiden Färbungen kann man unter dem Mikroskop eine klare Unterscheidung der Media von der Adventitia und Intima treffen, die zur Beurteilung einer etwaigen Läsion notwendig ist. Anhand des Querschnittes wurde der Lumendurchmesser unter dem Lichtmikroskop Stemi 2000 – C der Firma Zeiss (Jena, Deutschland) bestimmt. Die Kamera Powershot A 650 IS der Firma Canon (Krefeld, Deutschland) wurde zur Fotodokumentation auf das Mikroskop platziert und ermöglichte eine genaue Beurteilung.

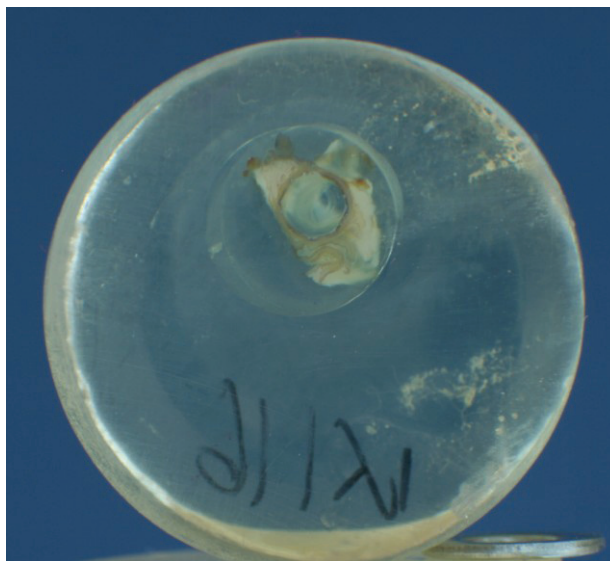


Abbildung 17: In die Koronarie implantierter Stent nach Fixierung in Epoxidharz, ausgeschnitten mit Diamantdrahtsäge und anschließender Polierung.

5.1.4 Kennwertbestimmung

Die Präparate der implantierten Stents wurden hinsichtlich dreier Kriterien untersucht:

- Messung des Dilatationsdurchmessers im Verhältnis zum Ausgangsdurchmesser der Arterie (Lumengewinn)
- Kontaktfläche der Stentstruts mit dem umliegenden Intimagewebe
- Beurteilung der Wandlage der Stentstruts mit möglicher Wandläsion mit Hilfe des Injury Scores nach Schwartz und Holmes

Messung des Dilatationsdurchmesser im Verhältnis zum Ausgangsdurchmesser der Arterie

Dieser Querschnitt wurde längs und quer hinsichtlich des Durchmessers vermessen. Der Mittelwert beider gemessenen Durchmesser war nun die Referenz zum Ausgangsdurchmesser.

$$M = \frac{d_{\text{längs}} + d_{\text{quer}}}{2}$$

Dieses Verhältnis vom M zum Ausgangsdurchmesser der ungestenteten Arterie ergab einen Quotienten, der als Kennwert für den Dilatationserfolg diente. Die Einteilung erfolgte in Gruppen. Die einzelnen Gruppennamen wurden je nach Aufdehnungsverhältnis bezeichnet als „Undersizing“, „Equalsizing“, „Oversizing“ und „Over and oversizing“ und „Danger Oversizing“

Aufdehnungsverhältnis	Gruppenbezeichnung
1:<1	Undersizing
1:1, 1:1,1	Equalsizing
1:1,2	Oversizing
1:>1,2	Danger Oversizing

Tabelle 1: Gruppeneinteilung anhand der Aufdehnungsverhältnisse der einzelnen Stents.

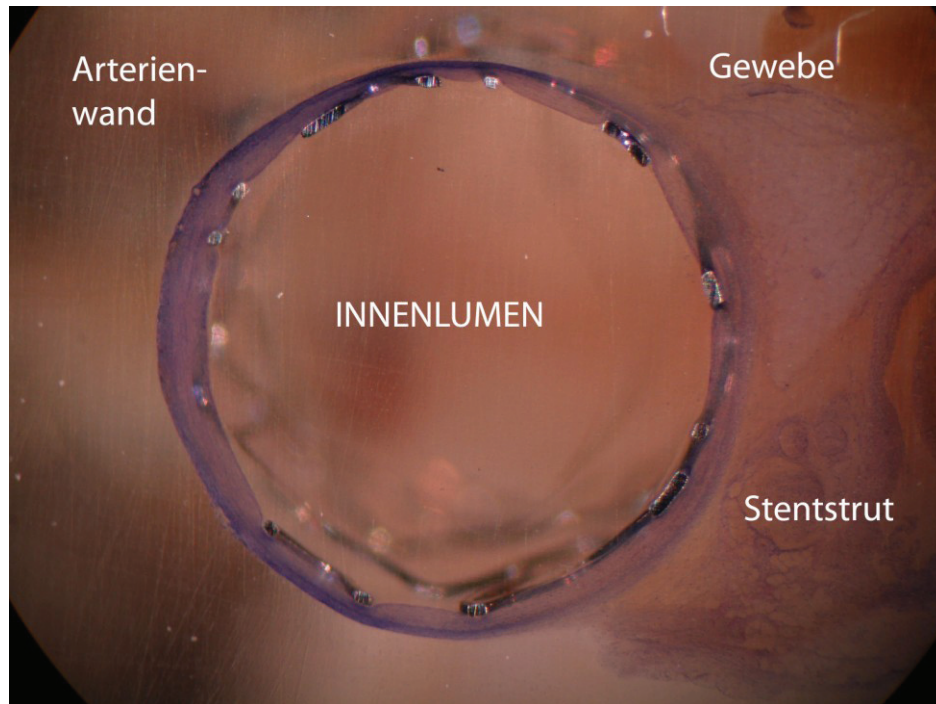


Abbildung 18: Darstellung des implantierten Stents im Gefäß (Querschnitt) im Lichtmikroskop. Man erkennt die in die Wand der Arterie liegenden Stentstruts.

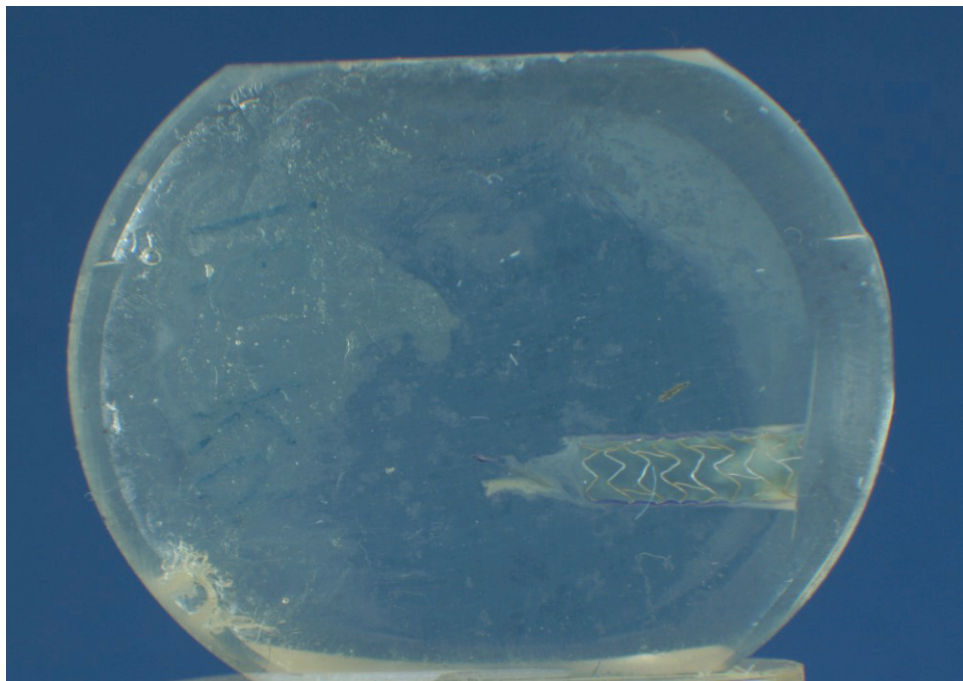


Abbildung 19: Stent in Koronarie (Längsschnitt nach Präparation). Der Stent liegt in Epoxidharz. Das Präparat wurde angefärbt und poliert.

Die Kontaktfläche wurde bestimmt über das Verhältnis der Anzahl von kleinen vorher festgelegten Referenzeinheiten mit gleicher Kantenlänge, die jeden einzelnen Strutquerschnitt einrahmten. Abbildung 20 zeigt, wie aus dem

zweidimensionalen Bild ein Maß für die Kontaktfläche gewonnen wird. Dabei wird aus dem prozentualen Anteil des Strutumfangs mit Gewebekontakt und der zutreffenden Annahme, dass zumindest im Bereich dieses Struts ein flächiger Kontakt in die Tiefe des Schliffes hinein besteht, ein Maß für die Abschätzung der Kontaktfläche zwischen Stentstrut und Gefäßwand gewonnen.

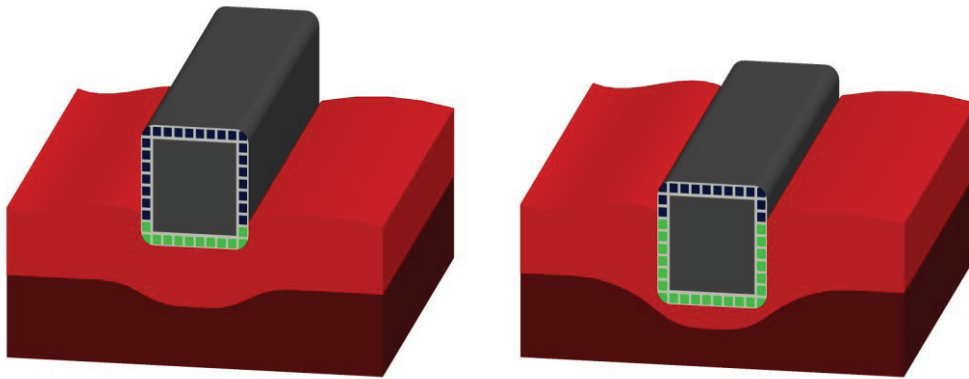


Abbildung 20: Schema zur Darstellung des Stentstruts im Gefäß. Es sind zwei Struts mit unterschiedlicher Eindringtiefe dargestellt. Grün markiert ist der Kontakt des Struts mit der Wand, schwarz bedeutet keinen Wandkontakt. Die Länge der Kontaktlinie wurde als Maß für die Kontaktfläche verwendet. (Grafik: IBMT, Universität Rostock).

Die Referenzeinheiten bestanden aus quadratischen Einheiten mit einer Kantenlänge von 10 μm . Aus der Gesamtzahl der Einheiten dividiert durch die Zahl der Einheiten, die Kontakt mit der Intima hatten, wurde ein prozentuales Verhältnis errechnet. Im unten genannten Beispiel wird dies gezeigt (Abbildung 21; 30 rote Einheiten mit Wandkontakt, 21 blaue Einheiten ohne Wandkontakt, ergeben eine prozentuale Kontaktfläche von $30/51 = 59\%$).

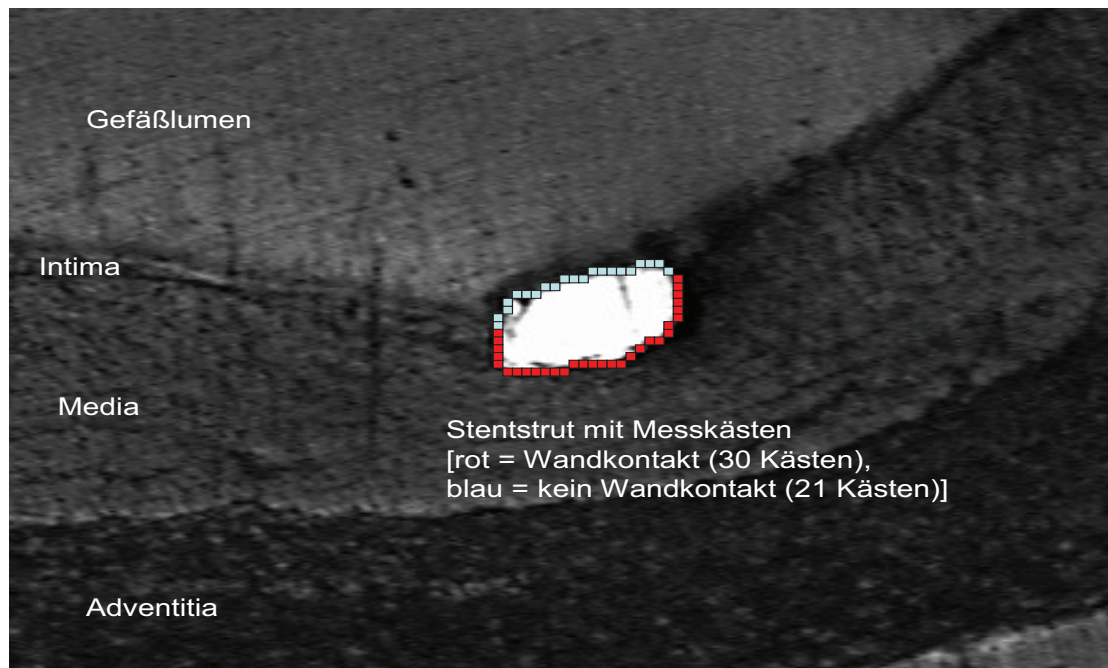


Abbildung 21: Schemabild zur Vermessung der prozentualen Kontaktfläche des Stentstruts mit der Gefäßwand. Alle roten Kästen haben Kontakt mit der Intima bzw. Media des Gefäßes. Alle hellblauen Kästen liegen im Gefäßlumen und haben keinen Kontakt zur Gefäßwand. $30(\text{rote Kästen})/51 (\text{Gesamtkästen}) \times 100 = 59\%$. 59 Prozent des Stentstruts hat Kontakt mit der Gefäßwand.

Der Längsschnitt ermöglichte eine Beurteilung des eventuell entstandenen Gefäßschadens sowie eine Beurteilung der Kontaktfläche der Stentstruts mit der Intima des Gefäßes. Als Orientierung wurde der unten stehende Injury score von Schwartz und Holmes verwendet [22].

0	Innere elastische Membran intakt, Endothel normal defektfrei, Media evtl. zusammengedrückt, aber nicht eingerissen
1	Innere elastische Membran eingerissen, Media normal zusammengedrückt, aber nicht eingerissen
2	Innere elastische Membran eingerissen, Media sichtbar eingerissen, äußere elastische Membran intakt, vielleicht zusammengedrückt
3	Äußere elastische Membran eingerissen, große Einrisse in der Media sich über die äußere elastische Schicht erstreckend, Stentstreben manchmal in der Adventitia

Tabelle 2: Injury score (nach Schwartz und Holmes). Mittels Injury score erfolgte die Einteilung der im Mikroskop begutachteten Längsschnitte der Arterien bezüglich möglicher Mediaverletzung durch einzelne Stentstruts. Dies ermöglichte eine Aussage zum optimalen Implantationsregime.

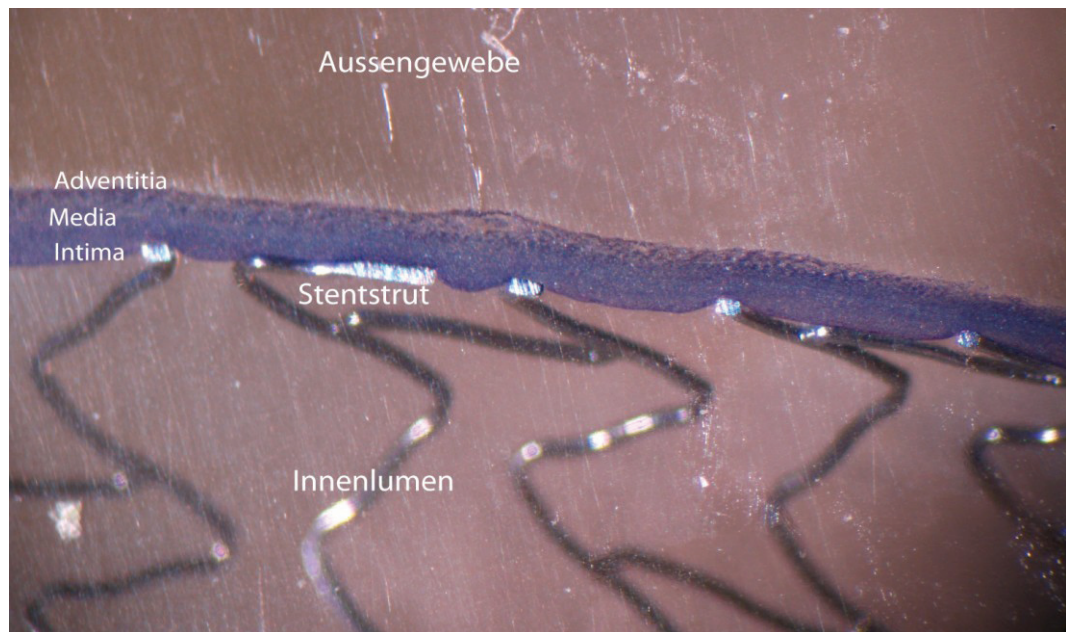


Abbildung 22: Darstellung des implantierten Stents im Gefäß (Längsschnitt) im Lichtmikroskop. Hier wird deutlich, dass je nach Anschnitt der Stentstrebe ein unterschiedlich langer Anteil des Struts zur Abbildung kommt.

Die Wandlage der Stentstruts wurde im Längsschnitt der gestenteten Koronarie untersucht. Dabei wurde das Präparat mittels genannter Diamantdrahtsäge der Länge nach geschnitten und unter dem Auflichtmikroskop beurteilt. Untersucht wurde die Auflage der einzelnen Stentstruts an der Wand sowie die Imprimierung der Intima durch die Struts. Weiter interessierte die resultierende oberflächliche Beschaffenheit im Strutbereich sowie zwischen den einzelnen Struts. Ein weiteres Beurteilungskriterium war die oberflächliche Gesamtstruktur im Bereich des implantierten Stents. Diese genannten Punkte wurden zusammen mit dem Injury score zur Beurteilung herangezogen und ermöglichten eine Aussage bezüglich einer möglichen Medialäsion und somit einer Schädigung des Gefäßes.

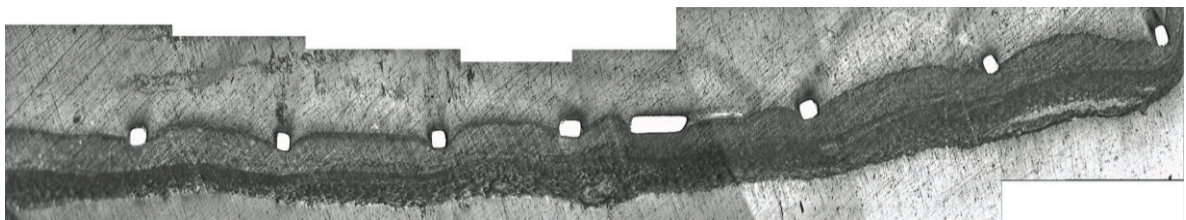


Abbildung 23: Darstellung der gefärbten und bearbeiteten Stents im Gefäß (Längsschnitt) im Auflichtmikroskop. Im Vergleich zur nativen Aufnahme sind eine geschlossene Darstellung der Arterienwand aus Intima, Media und Adventitia und damit eine verbesserte Beurteilung bzgl. Einriss bzw. Schädigung der Media möglich.

6. Implantationsergebnisse

Insgesamt wurden 25 Schweinekoronarien nach oben beschriebenem Implantationsregime behandelt. Die Stents wurden mit unterschiedlichen Anpressdrücken appliziert, wobei bei je vier Arterien 10 bar, 13 bar, 14 bar, 16 bar und bei fünf Arterien 12 bar verwendet wurden.

6.1 Verhältnis von Ausgangsdurchmesser zu Dilatationsdurchmesser

Aus der Vermessung der Dilatationsdurchmesser der untersuchten 21 Arterien ergaben sich nach der oben angeführten Berechnung vier Gruppen. Die dabei gewonnenen Verhältniszahlen $1:<1$, $1:1$, $1:1,1$ sowie $1:1,2$ und $1:>1,2$ geben Auskunft über die Größe des Gefäßlumens nach Stentimplantation im Vergleich zum Ausgangsdurchmesser des Gefäßes.

Gruppe 1: Undersizing

Probe (Aufdruckweite [bar])	Durchmesser vor Dilatation [mm]	Durchmesser quer nach Dilatation [mm]	Durchmesser längs nach Dilatation [mm]	Querschnitts- durchmesser	Verhältnis	Prozentuale Kontaktfläche [Prozent]
Koronarie 1 (10)	2,9	2,786	2,690	2,738	1:0,94	38
Koronarie 2 (10)	2,8	2,663	2,758	2,7105	1:0,97	39
Koronarie 3 (10))	2,8	2,760	2,709	2,7345	1:0,98	44
Koronarie 1 (12)	2,9	2,842	2,754	2,798	1:0,96	41
Koronarie 4 (12)	2,9	2,910	2,777	2,8435	1:0,98	45

Tabelle 3: Gruppe 1 Undersizing. In dieser Gruppe wurden fünf Koronarien vermessen. Alle Koronarien waren nach Dilatation kleiner als vor Dilatation. Die einzelnen Struts haben Kontakt zur Gefäßwand zwischen 38% bis 45%.

Die Gruppe umfasst fünf Koronarien, die mit einem Anpressdruck von 10 und 12 bar ins Gefäß eingebracht wurden. Das Durchmesser Verhältnis zeigt, dass die Ausgangsdurchmesser nach Stentimplantation nicht mehr erreicht wurden. Es wurden sogar niedrigere Durchmesser nach Implantation gemessen. Die prozentuale Kontaktfläche der Struts mit dem Intimagewebe betrug im

Durchschnitt 41,4 Prozent. Trotz niedrigerem Durchmesser nach Implantation haben die Stentstruts weniger als 50 Prozent Kontakt zur Gefäßwand.

Gruppe 2: Equalsizing

Probe (Aufweitdruck [bar])	Durchmesser vor Dilatation [mm]	Durchmesser quer nach Dilatation [mm]	Durchmesser längs nach Dilatation [mm]	Querschnittsdurchmesser [mm]	Verhältnis	Prozentuale Kontaktfläche [Prozent]
Koronarie 3 (12)	2,7	2,884	2,645	2,7645	1:1	46
Koronarie 5 (12)	2,8	2,807	2,850	2,8285	1:1	54
Koronarie 1 (13)	2,8	2,808	2,957	2,8825	1:1	56
Koronarie 4 (10)	2,6	2,850	2,902	2,876	1:1,1	42
Koronarie 2 (12)	2,6	2,847	2,899	2,873	1:1,1	52
Koronarie 2 (13)	2,7	2,895	2,990	2,9425	1:1,1	47
Koronarie 3 (13)	2,7	3,000	2,884	2,992	1:1,1	42
Koronarie 1 (14)	2,8	2,842	3,048	2,945	1:1,1	58
Koronarie 2 (14)	2,7	2,944	2,878	2,911	1:1,1	49
Koronarie 3 (14)	2,7	3,010	3,002	3,006	1:1,1	47
Koronarie 4 (13)	2,6	2,881	2,938	2,9095	1:1,1	47
Koronarie 4 (14)	2,6	2,881	3,004	2,9455	1:1,1	56

Tabelle 4: Gruppe 2 Equalsizing. Hier wurden am meisten Arterien vermessen. Es zeigte sich nach Aufdehnung ein größerer Durchmesser als vor Aufdehnung. Die Stentstruts hatten Wandkontakt zwischen 42 und 58 Prozent.

In der Gruppe mit dem Verhältnis 1:1 und 1:1,1 kamen bei der Stentdilatation 10 bis 14 bar zur Anwendung. Die Ausgangsdurchmesser wurden nach der Dilatation um 10 Prozent erweitert. Der Strutkontakt mit der Intima lag im Durchschnitt bei 49 Prozent.

Gruppe 3: Oversizing

Probe (Aufweitdruck [bar])	Durchmesser vor Dilatation [mm]	Durchmesser quer nach Dilatation [mm]	Durchmesser längs nach Dilatation [mm]	Querschnittsdurchmesser [mm]	Verhältnis	Prozentuale Kontaktfläche [Prozent]
Koronarie 1 (16)	2,5	3,0033	3,031	3,032	1:1,2	49
Koronarie 3 (16)	2,5	3,072	3,040	3,056	1:1,2	47
Koronarie 4 (16)	2,5	2,963	2,894	2,9285	1:1,2	57
Koronarie 2 (16)	2,5	3,100	2,953	3,0265	1:1,2	59

Tabelle 5: Gruppe 3: Oversizing. Hier zeigten sich nach Aufdehnung deutliche Lumengewinne. Ebenfalls erhöhten sich die durchschnittlichen Kontaktflächen zwischen Stentstrebe und Arterienwand auf Werte zwischen 47 Prozent und 59 Prozent.

Diese Gruppe umfasst vier Koronarien, die alle einen Stent mit einem Anpressdruck von 16 bar erhalten hatten. Dabei zeigte sich eine prozentuale Kontaktfläche der einzelnen Stentstruts von durchschnittlich 53 Prozent.

Gruppe 4: Danger oversizing

Probe (Aufweitdruck [bar])	Durchmesser vor Dilatation [mm]	Durchmesser quer nach Dilatation [mm]	Durchmesser längs nach Dilatation [mm]	Querschnittsdurchmesser [mm]	Verhältnis	Prozentuale Kontaktfläche [Prozent]
Koronarie 1 (16)	2,4	3,105	3,019	3,062	1:1,28	60
Koronarie 2 (16)	2,4	3,086	3,099	3,0925	1:1,29	57
Koronarie 3 (16)	2,4	3,185	3,150	3,1675	1:1,32	53
Koronarie 4 (16)	2,4	3,195	3,155	3,175	1:1,32	60

Tabelle 6: Gruppe 4 Danger oversizing. Auch hier wurden vier Koronarien vermessen und stark überdehnt bei Vergleich des Anfangs – mit dem Enddurchmesser der Arterien. Deutlich erhöhte Kontaktflächen zwischen Wand und Strut werden allerdings nicht mehr beobachtet. Es zeigten sich Kontakte zwischen 53 Prozent und 60 Prozent.

Auch diese Gruppe enthält vier Koronarien, deren Stent mit einem Anpressdruck von 16 bar dilatiert wurde. Der Ausgangsdurchmesser war allerdings kleiner als in der vorherigen Gruppe. So erhöhte sich die prozentuale Kontaktfläche auf 58 Prozent.

6.2. Kontaktfläche der Stentstruts mit Intimagewebe

Die Tabelle 7 sowie Abbildung 24 zeigen, dass bei einer stärkeren Dilatation des Gefäßes im Vergleich zum Ausgangsdurchmesser die Kontaktfläche der Stentstruts prozentual erwartungsgemäß zunimmt. Die durchschnittliche Kontaktfläche bei einer Aufdehnung in der Undersizing – Gruppe lag bei 41,4 Prozent, welches einen deutlichen Abstand zu den anderen Verhältnissen darstellte. Bei den übrigen Gruppen (Equalsizing, Oversizing und Danger oversizing) lagen die Durchschnittswerte zwischen 48 und 58 Prozent.

Verhältnis nach Dehnung	Durchschnittliche Kontaktfläche Strut/Intima [Prozent]	Streubreite Kontaktfläche [Prozent]
Undersizing (1:<1)	41,4	38 – 45
Equalsizing (1:1, 1:1,1)	49	42 – 58
Oversizing (1:1,2)	53	47 – 59
Danger oversizing (1:>1,2)	58	53 – 60

Tabelle 7: Übersicht über die einzelnen Gruppen (Durchschnittskontaktfläche und jeweilige Streubreiten). In Klammern stehen jeweils die Aufdehnungsverhältnisse der einzelnen Gruppen. Mit zunehmendem Aufdehnungsdurchmesser steigt die prozentuale Kontaktfläche.

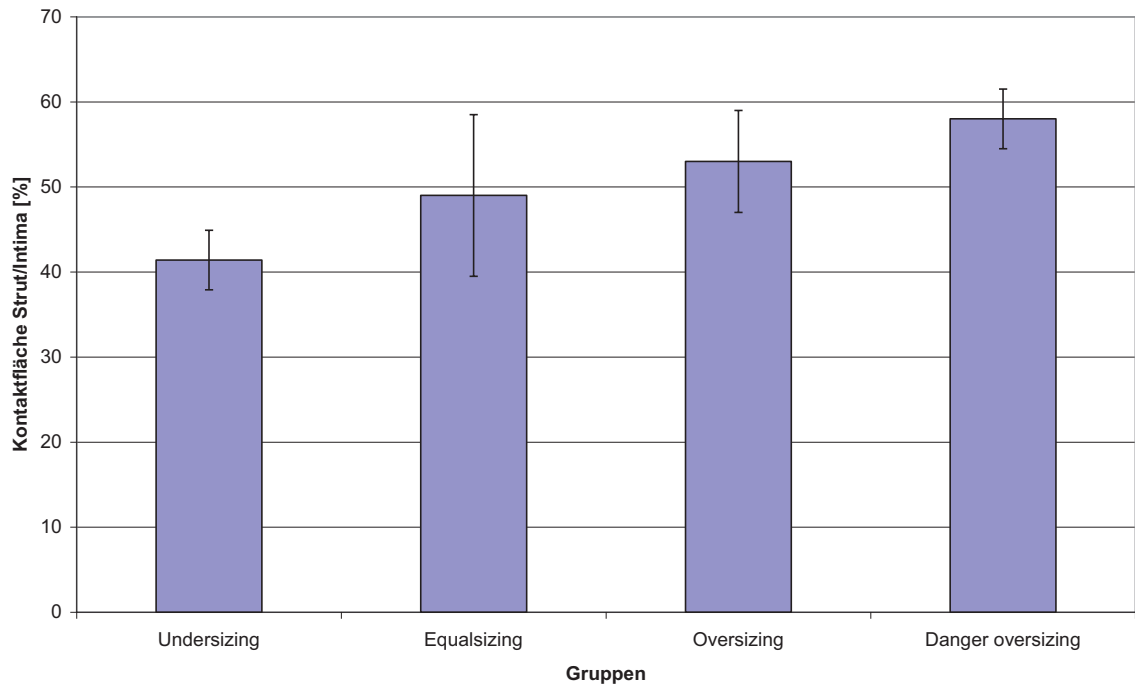


Abbildung 24: Kontaktfläche zwischen Strut und Intima nach Dilatation in Abhängigkeit vom Grad der Überdehnung (Mittelwerte und Minimum bzw. Maximum). Man erkennt ein leichtes Ansteigen der Kontaktflächen bei zunehmendem Implantationsdurchmesser.

6.3 Beurteilung der Wandlage der Stentstruts mit möglicher Wandläsion:

Bei der Beurteilung der Längsschnitte des gestenteten Präparates im Auflichtmikroskop war neben der Impressionstiefe der einzelnen Stentstruts vor allem die Oberflächenstruktur des Gefäßes von Interesse hinsichtlich möglicher Läsionen, Flaps oder anderer Auffälligkeiten. Die unterschiedlichen Gruppierungen zeigen auch mikroskopisch deutliche morphologische Unterschiede, die mit Hilfe des Injury score beurteilt wurden.

Gruppe 1: Undersizing

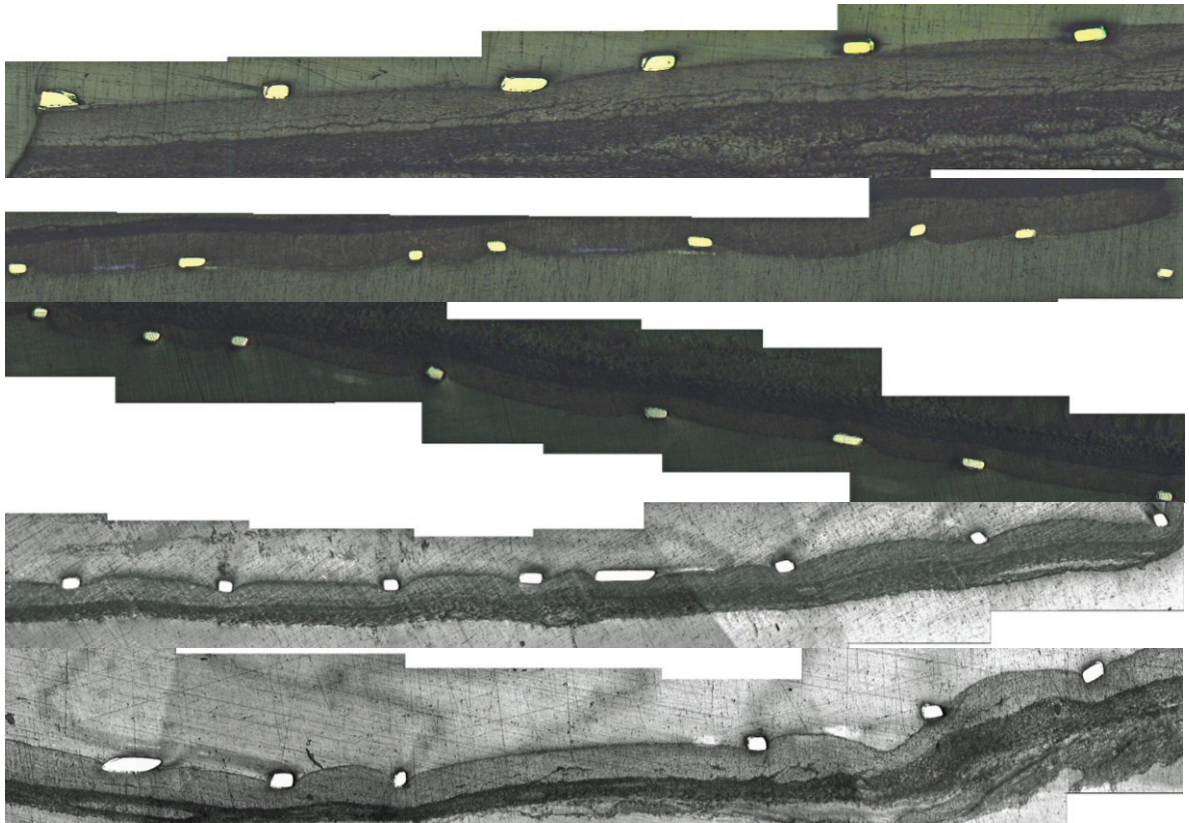


Abbildung 25: Alle in die Gruppe Undersizing eingeteilte Arterien. In dieser Gruppe zeigen die einzelnen Struts keine Verletzungen der Media. Die Struts liegen leicht an. Somit beträgt der Injury score gemäß oben genannter Einteilung 0.

Die Intima zeigt in dieser Gruppe kaum eine Imprimierung, die Struts liegen sehr oberflächlich an der Gefäßwand, Läsionen können mikroskopisch nicht nachgewiesen werden. Der Injury score dieser Gruppe lag bei 0. In allen dargestellten Arterien lassen sich intakte Wandabschnitte darstellen.

Gruppe 2. Equalsizing

Die Intima ist deutlich gewellt, an den Strutstellen erheblich eingeeengt, die Struts erreichen die Media allerdings noch nicht. Durch die Strutkerben sind bereits erste Flaps zu erkennen, Läsionen sind noch nicht eingetreten. Die Auflagefläche entspricht der Vorguppe. Hier beträgt der Injury score 1 und in Einzelfällen 2.

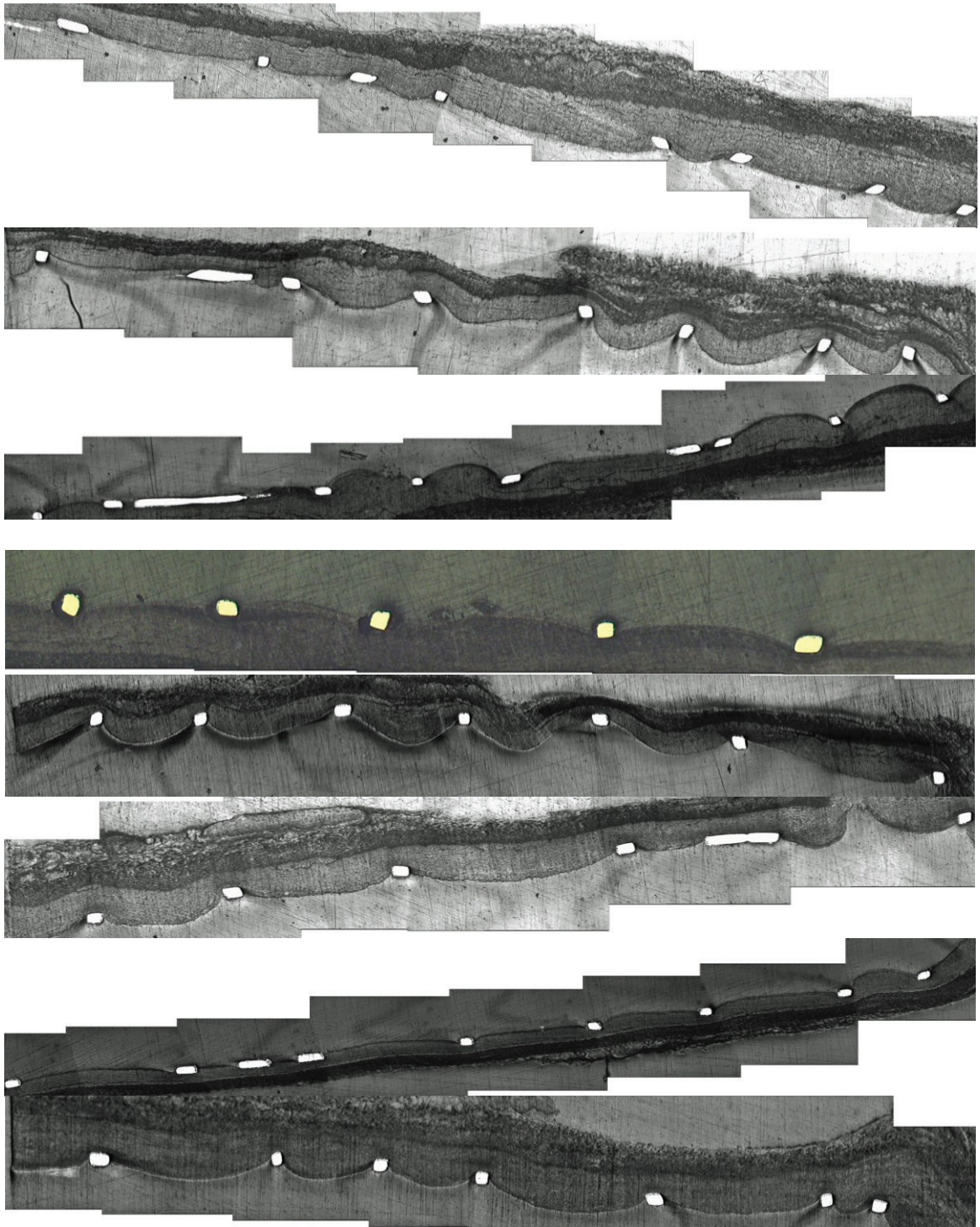


Abbildung 26a: Gruppe Equalsizing. Alle Arterien wurden gleich bzw. größer nach Aufdehnung. Alle Stentstruts liegen deutlich in der Intima an und imprimieren diese. Ebenfalls abgebildet ist die Media, die hier von den Struts nicht erreicht und nicht geschädigt wird. Der Injury score beträgt hier 1 (Fortsetzung nächste Seite)



Abbildung 26b: Gruppe Equalsizing. Alle Arterien wurden gleich bzw. größer nach Aufdehnung. Alle Stentstruts liegen deutlich in der Intima an und imprimieren diese. Ebenfalls abgebildet ist die Media, die hier von den Struts nicht erreicht und nicht geschädigt wird. Der Injury score beträgt hier 1.

Gruppe 3. Oversizing

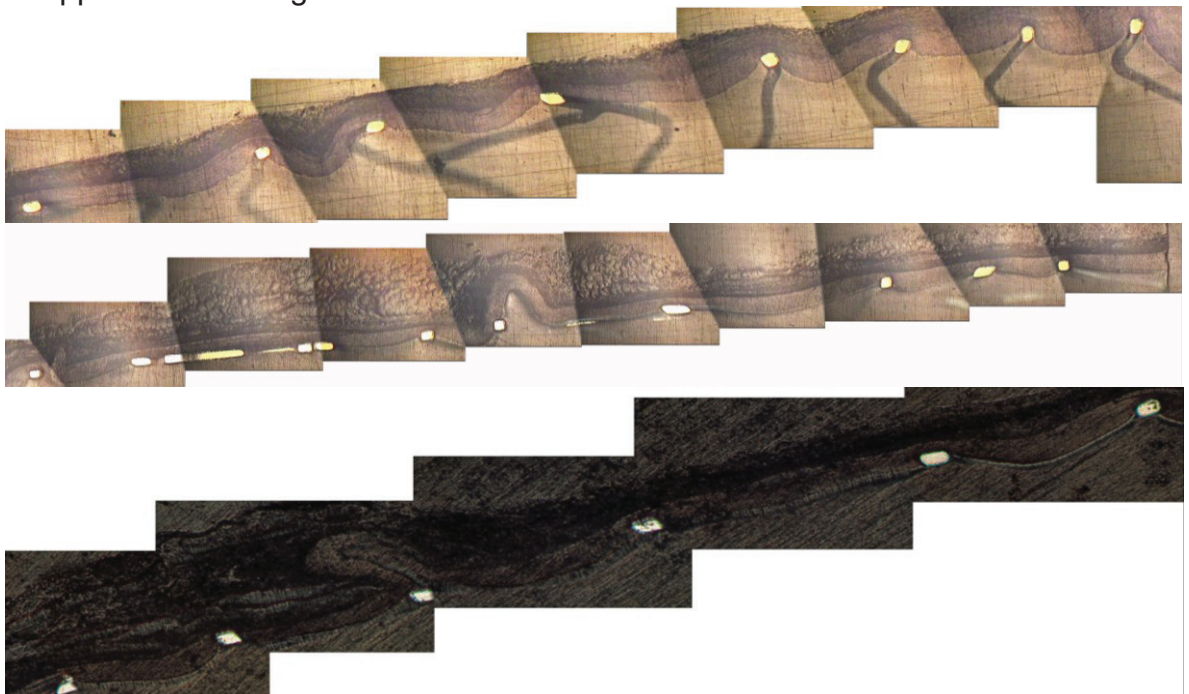


Abbildung 27: Die Gruppe Oversizing. Hier wird ein im Vergleich zum Ausgangsdurchmesser wesentlich höherer Enddurchmesser nach Dilatation erreicht. Deutliche Imprimierungen in der Intima sind sichtbar, ebenfalls sind deutliche Flaps erkennbar. Vereinzelt Struts berühren die Media. Als Injury score wird hier 1 – 2 angegeben.

In dieser Gruppe sind deutlich Vorwölbungen der Intima ins Gefäßlumen sichtbar, der Intimaverlauf ist auf der gesamten Strecke wellig und hämodynamisch beeinträchtigend. Die Stentstruts erreichen vereinzelt bereits die Media und schneiden die Intima ein. Die Auflagefläche entspricht den beiden vorherigen Gruppen. Auch in dieser Gruppe lag der Injury score bei 1 bis 2.

Gruppe 4. Danger Oversizing

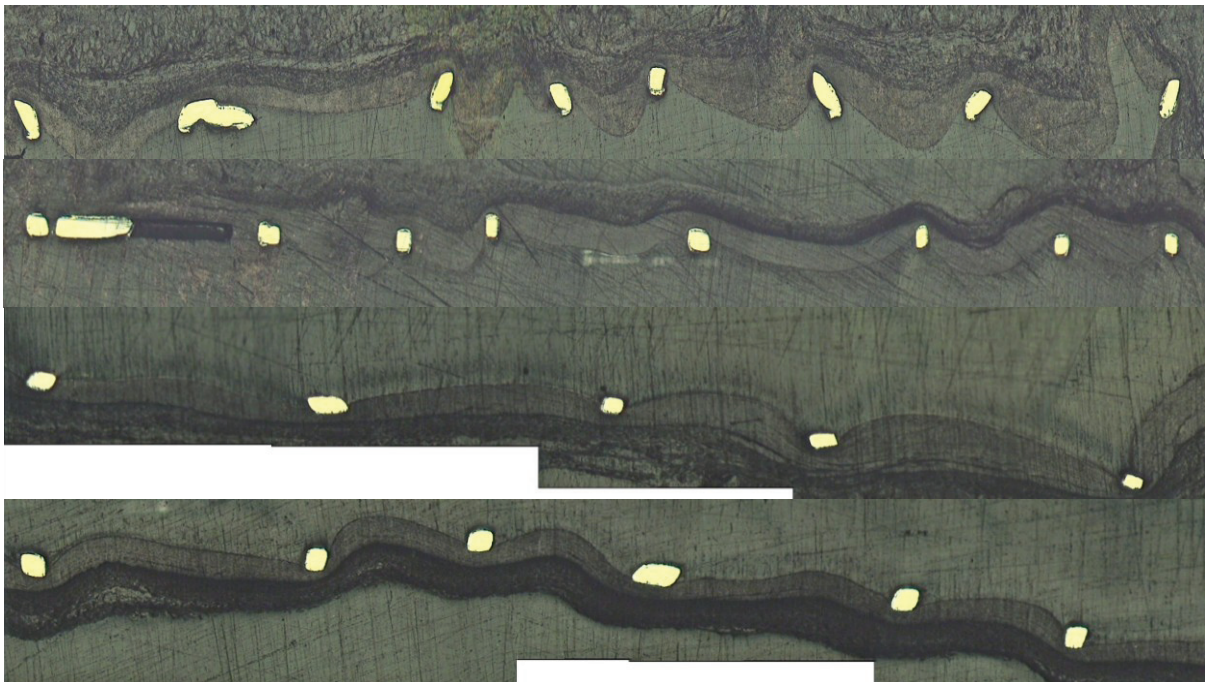


Abbildung 28: Gruppe Danger Oversizing. Erkennbar ist eine gewölbte Verlaufsform der Arterienwand. Alle Struts sind fest in der Intima verankert und schneiden teilweise die Media ein und setzen zum Teil gefährliche Läsionen in der Gefäßwand. Der Injury score beträgt hier 2.

In dieser Gruppe sind nicht nur deutliche Vorwölbungen sondern auch Intimaflaps und stentbedingte Ausstülpungen des gesamten Gefäßes sichtbar. Die Media wird von mehreren Struts verletzt und durchtrennt. Die Auflagefläche wird weiter erhöht. Im Injury score wird dieser Zustand mit 2 bezeichnet.

6.4. Ergebniszusammenfassung

Als Schlussfolgerung aus den einzelnen Detailergebnissen lässt sich festhalten, dass in Gruppe Undersizing der Lumenerhalt bzw. – gewinn nicht erreicht wird.

Die einzelnen Stentstruts liegen lediglich locker an der Intima an. Es wird keine optimale Kontaktfläche der Struts mit der Intima erreicht.

Die Gruppen Equalsizing, Oversizing sowie Danger oversizing zeigen einen Lumenerhalt bzw. einen zum Teil deutlichen Lumengewinn. Die Auflage der Struts an bzw. in der Intima ist fest und stabilisiert den Stent im Gefäß. Es ergibt sich eine ausreichende Kontaktfläche der Stentoberfläche mit der Intima für die mögliche Applikation von Medikamenten. Es zeigt sich aber auch, dass mit zunehmender Aufdehnung über das Verhältnis 1 : 1 hinaus eine steigende Beeinträchtigung des Intimaverlaufs einhergeht, die das eigentlich positive Ergebnis des Lumengewinns durch die negativen hämodynamischen Auswirkungen in Frage stellt. Des Weiteren finden Intimaverletzungen bei erhöhten Lumengewinnen vermehrt statt. Die Struts erreichen teilweise sogar die Media und durchschneiden die Intima komplett.

In der Gruppe Danger oversizing kommt es zu Bildung von deutlichen Intimaflaps mit Bildung von Gefäßausstülpungen und anderen Unebenheiten mit hämodynamischen Beeinträchtigungen.

7. Diskussion

Welche Eigenschaften sollte ein optimaler Stent bieten, der für den Anwender gut handhabbar und sicher ist und für den Patienten ein hervorragendes Ergebnis ohne Komplikationen gewährleistet? Wie sollte das Implantationsregime sein?

Die Antwort wird von zwei wesentlichen Stentfaktoren bestimmt: Zum einen Material und Stentdesign, zum anderen von der Oberflächenbeschaffenheit des Stents.

Von Material und Stentdesign hängen ganz wesentlich die longitudinale Flexibilität und die plastische Deformierbarkeit des Stents ab. Auch sind Material und Design dafür verantwortlich, wie der Stent im Gefäß sitzt, ob er Verletzungen der Gefäßwand eher zulässt oder nicht. Ziel der Implantation ist eine minimale mechanische Irritation der Gefäßwand bei dennoch guter Stützwirkung. Das Design hat auch wesentliche Auswirkungen auf die Fließeigenschaften des Blutes an der Wand zur Vermeidung von Turbulenzen. Nicht zuletzt bestimmen Material und Design den Recoil und die Sichtbarkeit im Röntgenbild.

Die Charakterisierung der verwendeten Stents hat ergeben, dass der Recoil beim verwendeten Pro-Kinetik Stent sehr klein ist und dadurch eher eine vernachlässigbar kleine Rolle spielt. Das stellt einen Fortschritt gegenüber frühen Stents der ersten und zweiten Generation dar [53], bei denen der Recoil als eine wesentliche Ursache für eine Restenosierung gesehen werden musste [54] [55].

Die Oberfläche der Stents soll biokompatibel sein. Aber auch durch mechanische und mikromorphologische Eigenschaften dürfen die Stentstruts keine Zellschädigung und damit überschießende entzündliche Proliferationsreaktionen hervorrufen. Die Oberfläche soll eine möglichst geringe Thrombenbildung durch geringe Aktivierung von Thrombozyten und Fibrinogen zulassen. Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass die optimale Oberfläche die Bildung von Endothel anregt, um so eine geringe Restenoserate zu ermöglichen und akute Gefäßverschlüsse und andere Folgen [56] [57] zu vermeiden.

Aus diesem Grund sind heute nahezu alle Stents über ihrem metallisch optimierten Grundkörper mit einer dünnen Beschichtung überzogen, die ein hohes Maß an Biokompatibilität gewährleisten soll [58].

Die in dieser Arbeit verwerteten Stents (Pro-Kinetic 3,5 mm und 3,0 mm; Fa. Biotronik) entsprechen in vielen Punkten den oben aufgeführten Anforderungen. Durch die Verwendung des Materials Kobalt-Chrom L605 bietet der Stent trotz extrem dünner Streben eine sehr stabile und gleichmäßige Gefäßunterstützung. Dadurch, dass die Streben so dünn sind, ist nicht nur eine außerordentliche Flexibilität und ein leichtes Handling mit dem Stent gegeben, sondern auch eine niedrige Profilhöhe, so dass das Passieren der Gefäße relativ glatt möglich ist. Auch aktuelle klinische Studien belegen die guten Resultate bei koronarkranken Patienten [59].

Die Doppelhelix deckt auch im gedehnten Zustand sehr gleichmäßig und flexibel die Intima ab, ohne durch zu große Zwischenräume Flaps oder andere Flusshindernisse zuzulassen. Die Biokompatibilität wurde durch die Beschichtung mit einer amorphen Siliziumkarbid-Beschichtung (aSiC) soweit verbessert, dass eine signifikante Reduzierung der Plättchen- und Granulozytenablagerungen nachgewiesen werden [60] [61] und die Endothelialisierung beschleunigt werden konnte [62] [63].

Ein guter Stent ist nur eine Voraussetzung für ein gutes Langzeitergebnis. Ganz wesentlich trägt die Implantation des Stents in das Gefäß durch den Untersucher bei. Wichtig sind die Platzierung im Gefäß sowie die Aufdehnung des Stents und gegebenenfalls Veränderungen an der Intima. Für Drug-Eluting-Stents sind darüber hinaus die daraus resultierenden Kontakte zur Medikamentenabgabe in die Gefäßwand von Bedeutung [64].

Aufgrund unserer Ergebnisse erscheint auch von Bedeutung, wie das Diameterverhältnis von Nativgefäß zu dilatiertem Gefäß ist und wie sich die Kontaktfläche der Struts mit der Intima vom Volumen und von der Gestaltung her darstellt.

Bei unseren Untersuchungen wurden 25 Stents in möglichst gleichdicke gesunde Schweinekoronarien eingebracht und mit unterschiedlichen Inflationsdrücken entfaltet. Als Drücke wurden 10, 12, 13, 14 und 16 bar gewählt. Bei diesen Drücken entfalteten sich alle Stents problemlos und lagen achsengerecht im Gefäß. Auf den ersten Blick zeigten alle Stents ein gutes Implantationsergebnis.

Bei genauerer Analyse der Diameter und der Intimahistologie zeigten sich dann doch gravierende Unterschiede.

Die Veränderungen waren nicht zwingend den verwendeten Anpressdrücken zuzuordnen, sondern konnten vielmehr den Diameterveränderungen vom nativen zum dilatierten Gefäß zugeordnet werden. Diese Betrachtungen müssen vertieft werden.

Bei einem Verhältnis von dilatiertem zu nativem Gefäß von kleiner 1 gab es eine gewisse Anzahl von Struts ohne Gefäßkontakt. Auch die übrigen Struts lagen sehr oberflächlich auf der Intima und führten dort kaum zu Druckimpressionen (prozentuale Kontaktfläche von 38 bis 45%). Einzelne Stentteile am Anfang und Ende des Stents ragten etwas in das Gefäßlumen hinein und bildeten so echte hämodynamische Hindernisse [65].

Die Folge einer derartigen Stentapplikation ist von einigen Nachteilen begleitet: Zum einen sind die in das Gefäßlumen hineinragenden Stentteile echte Flusshindernisse, die zu Verwirbelungen und Turbulenzen im Blutfluss führen und damit Thrombozytenanlagerungen stark begünstigen. Zum anderen ist der Stent insgesamt durch seine relativ geringe Gefäßanlage hämodynamisch beeinträchtigend, weil er den Gesamtdurchmesser des Gefäßes deutlich einengt. Zum Dritten ist der geringe Stentstrutskontakt zum Gefäß wenig geeignet, um aufgebraute Medikamente in der gewünschten Form an die Intima abzugeben. In diesem Fall wird die Möglichkeit der Endothelialisierung stark verringert. Eine derartige Stentapplikation wird mittelfristig über die vermehrte Bildung von Thrombozyten und Fibrinogen am Gefäßhindernis und den dann dort stattfindenden Turbulenzen zu einer erneuten Thrombosierung führen, die dann in eine In-Stent Stenose mündet [66].

Entsteht durch die Dilatation eine echte Diameterzunahme ($\geq 1,2$, entspricht 20 Prozent und mehr) im Vergleich zum Nativgefäß, was in unserem Untersuchungskollektiv bei Drücken zwischen 13 und 16 bar erreicht wurde, zeigen die histologischen Auswertungen der Gefäßquer und –längsschnitte erhebliche Veränderungen.

Die Stentstruts sind tief in die Intima eingedrückt, schneiden diese über weite Strecken ein, sitzen direkt auf der Media auf, so dass die Intima komplett

durchschnitten ist. Die Intima ist mit der Media auch durch die erheblichen Druckkräfte verschoben und bildet so divertikelartige Ausstülpungen in Richtung Adventitia. Abgelöste Mediateile ragen als Flaps in das Gefäßlumen hinein und bilden so hämodynamische Hindernisse. Die Hämodynamik wird also zum einen dadurch beeinflusst, dass das Gefäßinnenlumen in sich inhomogen ist und wie „gepflastert“ wirkt. Zum anderen bringt der Diameterzugewinn veränderte Fließeigenschaften und Geschwindigkeiten mit sich, die an den Stellen der Diameteränderung Turbulenzen und Wirbelbildungen verursachen. Aus der Literatur wird sogar berichtet, dass die die Media erreichenden und verletzenden Stentstruts zu einer Gewebereaktion der Media führen, welche wiederum durch das zunehmende Wachstum ein zusätzliches Remodeling des Gefäßes bewirkt [67] [68].

Bemerkenswert war ebenso, dass bei hohen Anpressdrücken auch bei den nicht kalzifizierten Arteriensegmenten ein nicht immer kreisrundes Lumen resultierte, sondern einzelne Ausbuchtungen zu beobachten waren, die wohl am ehesten auf den geringeren Widerstand des umgebenden Gewebes zurückzuführen waren. Positive Ergebnisse sind in diesem Fall der feste Halt des Stents, sowie die fast komplette Strutumschliessung durch Intima und zum Teil auch Media. Das kann als günstig im Hinblick auf die abzugebenden Substanzen aus den Struts von Drug-Eluting-Stents gesehen werden (prozentuale Kontaktfläche von 47 bis 60%). An solchen Stentapplikationen können alle Pathomechanismen der Restenosierung des Stents gefunden werden. In vivo wird durch eine derartige Stentapplikation in den meisten Fällen eine Intimahyperplasie induziert werden [69], die ihren Ausgangspunkt in der entzündlichen Intimaproliferation nimmt, die durch die tief imprimierten die Intima verletzenden, durchschneidenden bis auf die Media reichenden Struts hervorgerufen wird [70].

Derartig eingebrachte Struts können auch die positiven Wechselwirkungen der aufgetragenen Medikamente nicht mehr nutzen, da ihre Biokompatibilität auf die Intima und den Blutfluss ausgerichtet ist, aber nicht auf die Media. Neuere Arbeiten ziehen den Langzeiteffekt der aufgetragenen Medikamente erheblich in Zweifel [71].

Die in das Gefäß hineinragenden Flaps und Intimawellen sind zudem hämodynamische Flusshindernisse, die die biomechanischen Fließeigenschaften

des Blutes stark beeinträchtigen und verschlechtern. Gleiches ist von den divertikelartigen Einstülpungen der Gefäßintima zu erwarten, die durch Wirbelbildungen und Turbulenzen stark negativ beeinflussen.

Entspricht der Diameter nach Dilatation dem des Nativgefäßes oder ist allenfalls eine geringfügige Größenzunahme zu registrieren (bis zu 10 Prozent), was bei unserer Untersuchung mit Anpressdrücken von 12 bis 14 bar erreicht wurde, so finden sich hier Ergebnisse, die am ehesten den Erwartungen entsprechen. Die Auswirkungen der Implantation in dieser Reihe waren so, dass – wenn überhaupt – relativ geringe Schäden zu erwarten waren. Ein Injury score von 0 verdeutlicht das.

Die Ergebnisse der Lumenveränderungen von 1 : 1 und 1 : 1,1 zeigen keine großen Unterschiede wurden daher zur Gruppe Equalsizing zusammengefasst.

Die Stents zeigten ein durchweg rundes, Gefäß füllendes Lumen ohne hämodynamische Flusshindernisse. Die Struts lagen leicht an der Intima an, imprimierten diese zum Teil bis ca. zur Hälfte (prozentuale Kontaktfläche von 39 bis 58%), so dass die Intima insgesamt mit dem auskleidenden Stent sehr eben und gleichmäßig war und so sehr ausgewogene Fließeigenschaften bot.

Die Struts hatten guten Intimakontakt, ohne diese zu verletzen oder einzuschneiden, was insbesondere für die Abgabe von aufgetragenen Medikamenten eine gute Applikationsvoraussetzung darstellt.

Flaps und Verschiebungen der Media waren nicht zu beobachten. Insgesamt lagen die Stents gut und sicher im Gefäß.

Bei diesen Ergebnissen dürfte ein entzündlicher Proliferationsreiz deutlich verringert sein und eine Intimahyperplasie vermieden werden können. Die Hämodynamik ist weder durch Kanten oder Flaps noch durch andere Veränderungen beeinträchtigt, die Wirbel- oder Turbulenzbildungen begünstigt. Der Injury score in dieser Gruppe wurde mit 0 bzw. 1 ermittelt, welcher bei Implantation erreicht werden sollte, um eine Schädigung der Media zu vermeiden. Die Stentstruts liegen an der Intima leicht eingedrückt ohne sie zu verletzen an, so dass eine Endothelisierung über die Biokompatibilität der Oberfläche problemlos erfolgen kann [72] [73].

In der Synopsis der Stentimplantationsergebnisse an den Schweinekoronarien wird deutlich, dass neben guten Stenteigenschaften vor allem die Implantationstechnik und klare Vorstellung von dem durch die Dilatation zu erzielenden Lumen von entscheidender Bedeutung sind, um sowohl die biomechanischen Eigenschaften des Stents voll auszuschöpfen als auch die histopathologischen Veränderungen am Gefäß möglichst gering zu halten. Dabei hat sich erwiesen, dass zu geringe Aufdehnungen neben einer Stentinstabilität vor allem ein erhöhtes Thromboserisiko durch den Stent als Flusshindernis mit sich bringen.

Zu hohe Aufdehnungen führen zu noch größeren Schäden durch erhebliche Intimaläsionen und durch Fließbeeinträchtigungen aufgrund von Flaps, Wandverwerfungen und divertikelartigen Ausbuchtungen.

Zufriedenstellende Ergebnisse werden dann erzielt, wenn der Diameter nach Stentimplantation dem vor der Stentimplantation entspricht beziehungsweise geringfügig vergrößert wird.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse kann man nun ableiten, dass ein gutes Implantationsergebnis erreicht ist, wenn mit dem Stent ein ausreichender Lumengewinn sowie ein guter Wandkontakt zwischen Intima und Stentstrut erreicht ist.

Erreicht wird dies im klinischen Alltag mittels der QCA, welche inzwischen im Herzkatheterlabor allgemein verfügbar ist und gute Ergebnisse liefert [74]. Weitere Methoden zur Untersuchung zur Verbesserung des Implantationsregimes sind der Intravaskuläre Ultraaschall (IVUS) oder bspw. der Metricath–Ballon [75]. Beide Methoden werden allerdings im klinischen Alltag nur selten angewendet, da sie einen höheren Aufwand erfordern, der oft nur in klinischen Studien realisiert wird.

Eine Limitation unserer Untersuchungen ist, dass atherosklerosefreie Schweinekoronarien möglichst gleicher Durchmesser verwendet wurden, die keinerlei Gefäßeinengungen oder andere pathologische Veränderungen aufwiesen. Die Untersuchungen und Ergebnisse wurden in vitro durchgeführt und gewonnen.

Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf in vivo Veränderungen beim Menschen ist nur sehr begrenzt möglich.

Dennoch beleuchten sie einen aus biomechanischer Sicht wichtigen Teilaspekt der Stentimplantation. Bei der Beurteilung klinischer Ergebnisse sollte auch dieser Aspekt berücksichtigt werden, um das nach wie vor nicht optimal gelöste Problem der In-Stent-Restenosis zu verstehen und erfolgreich zu bekämpfen.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst untersucht, wie sich ein Stent hinsichtlich seiner biomechanischen Eigenschaften, hier insbesondere des Recoils in einem Gefäß verhält. Diese Untersuchungen wurden zunächst am Gefäßmodell durchgeführt. Als Gefäßmodell wurden Polyurethanschläuche verwendet, da diese aufgrund ihrer Biomechanik mit in vivo Koronarien vergleichbar waren. Das konnte im Hinblick auf ihr Elastizitätsverhalten bestätigt werden.

In einer zweiten Versuchsanordnung wurde festgestellt, dass der bei den Untersuchungen geplante Stent neben anderen biomechanischen Vorzügen einen vernachlässigbar kleinen Stentrecoil besitzt und somit für die vorgesehenen Untersuchungen sehr gut geeignet ist.

Im dritten Abschnitt der Untersuchungen wurden Stents in 25 Schweinekoronarien implantiert. Dabei ergaben sich nach der Implantation und Aufdehnung des Stents unterschiedliche Durchmesser zwischen ursprünglichem nativem und postdilatorischem Gefäßdurchschnitt. Nach Anfärbung und histologischer Aufarbeitung konnte eine biomechanische Beurteilung des Stents an der Intima stattfinden, wie auch eine histopathologische Beurteilung der gestenteten Intima. Dabei zeigte sich, dass weder zu gering erzielte Durchmesser-Verhältnisse noch viel zu große Durchmesser-Verhältnisse ein optimales Gefäßinnenlumen erbrachten. Vor allem mit großen Durchmesserüberdehnungen wurden potentielle Restenosierungen verschiedenster Pathomechanik geschaffen.

Nur wenn die erzielten postdilatorischen Durchmesser den nativen Durchmessern entsprachen beziehungsweise bis zu 10 Prozent vergrößert waren, konnten die biomechanischen Voraussetzungen der Stents voll genutzt werden. Die Gefäßintima blieb ungeschädigt, was letztlich das Ziel einer jeden Stentimplantation sein muss, um ein optimales Langzeitergebnis zu erzielen.

Paul Hubmann

Erlangen, Dezember 2010

Biomechanische Untersuchungen zu Gefäß-Stent-Wechselwirkungen

9. Thesen

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache bei Frauen und Männern. Sie entsteht durch Atherosklerose.

Die transluminale Koronarangioplastie bzw. die Stentimplantation sind gegenwärtig Methoden der Wahl bei verengten Herzkranzgefäßen. Stenteinsätze erniedrigen die Restenoserate signifikant im Vergleich zur PTCA.

Drug – Eluting – Stents ermöglichen die lokale Wirkstofffreigabe und erniedrigen die Restenoseraten im Vergleich zu passiven Metallstents.

Schwerwiegende Gründe für Restenosen sind Intimaverletzungen bzw. schlechte hämodynamische Flussverhältnisse, die durch unzureichenden Wandkontakt entstehen.

In vitro Untersuchungen zur Biomechanik der Stentimplantation unter Verwendung von Gefäßmodellen aus Polyurethan führen zu biomechanisch gut determinierten Ergebnissen bezüglich erreichtem Zieldurchmesser, Recoil unter äußerer Gefäßlast und verwendetem Ballondruck bei der Aufweitung.

Die verwendeten Polyurethanschläuche zeigen E – Module von ca. 30 bis 33 MPa. Das entspricht einer Gefäßcompliance von 1,06%/100 mmHg bzw. 1,26%/100mmHg. Sie sind damit ca. 5-mal steifer als gesunde Arterien und ein gutes Modell für atherosklerotisch veränderte Gefäße.

Die exemplarisch verwendeten Koronarstents vom Typ Pro–Kinetic (BIOTRONIK) mit Nenndurchmessern von 3.0 bzw. 3.5 mm konnten über einen weiten Druck- und Durchmesserbereich expandiert werden. Die Durchmesserdifférenz betrug bis zu 0,7 mm.

Der elastische Recoil betrug für beide Stentgrößen unter Gefäßlast maximal 5,24 % (\approx 0,190 mm bis 0,220 mm). Der Recoil ist damit in beiden Stentgruppen sehr niedrig und spielt dadurch bei der Implantation nur eine untergeordnete Rolle.

Es konnte eine Methode entwickelt werden, die Schweinekoronarien als native Präparate zur Untersuchung der Stentimplantation unter dem Aspekt möglicher Gefäßwandschädigungen verwendet.

Für die optimale Implantation eines Stents in ein Gefäß mit gegebenem Zieldurchmesser ist vor allem der erreichte Stentdurchmesser maßgebend. Der dazu benötigte Ballondruck ist nur Mittel zum Zweck, solange es gelingt, die Läsion überhaupt aufzudehnen.

Der Grad von Intimaschädigung und Imprimierung des Stents in das Gewebe sowie die prozentualen Kontaktflächen von Stentstrut und Intimagewebe wird durch das Durchmesser Verhältnis von Stent und Gefäß bestimmt.

Nach Implantation von Stents in Gefäße in der Gruppe Undersizing zeigen sich sehr niedrige prozentualen Kontaktflächen von Stentstrut und Intimagewebe (durchschnittlich 41,4 %), keine Anzeichen einer Intimaschädigung und kaum eine Imprimierung.

Nach Implantation von Stents in Gefäße in der Gruppe Equalsizing zeigen sich prozentuale Kontaktflächen von Stentstrut und Intimagewebe von durchschnittlich 49%, keine Anzeichen von Intimaschädigungen und eine leichte Imprimierung.

Nach Implantation von Stents in Gefäße in der Gruppe Oversizing zeigen sich prozentuale Kontaktflächen von Stentstruts und Intimagewebe von durchschnittlich 53%, die Intima zeigt sich gewellt aber mit leichten Anzeichen einer Intimaschädigung.

Nach Implantation von Stents in Gefäße in der Gruppe Danger oversizing zeigen sich prozentuale Kontaktflächen von durchschnittlich 58%, die Intima wird von mehreren Struts verletzt und zeigt deutliche Läsionen.

Bei Implantation von Stents in Gefäße in der Gruppe Undersizing werden unzureichende Implantationsergebnisse hinsichtlich Stent/Wandkontakt und Lumengewinn erzielt. Allerdings wird auch keine Intimaverletzung erwartet.

Bei Implantation von Stents in Gefäße in die Gruppen Equalsizing und Oversizing werden gute Implantationsergebnisse erreicht hinsichtlich Stent/Wandkontakt, ausreichendem Lumengewinn und Schonung der Intima.

Bei Implantation von Stents in Gefäße in der Gruppe Danger Oversizing werden starke Stent/Wandkontakte gesetzt mit großem Lumengewinn. Allerdings werden diese Ergebnisse nur unter starker Schädigung der Intima erreicht.

Gefäßaufdehnungen in den Gruppen Equalsizing und Oversizing sind hinsichtlich eines guten Wand/Stentkontakt, eines ausreichenden Lumengewinns und einer Schonung der Intima zu empfehlen.

Für die Umsetzung der Erkenntnisse in die klinische Praxis sind eine möglichst genaue Bestimmung der Zieldurchmesser des Gefäßes und die Auswahl des geeigneten Stentsystems erforderlich.

Dabei ist trotz der technisch gegebenen Möglichkeiten durch Quantitative Koronarangiographie (engl. QCA), Intravaskulären Ultraschall (IVUS) oder andere intravasale Messverfahren die Gefäßvermessung ein Problem der Genauigkeit und des in der klinischen Routine oft nicht realisierbaren Zeit- und Kostenaufwandes.

Die Auswahl des geeigneten Stentsystems auf der Grundlage der Herstellerangaben (Compliancechart) ist generell möglich und sollte unter Beachtung des ermittelten Gefäßdurchmessers kritisch vorgenommen werden.

10. Literaturverzeichnis

-
- [1] Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S et al.; Cardiovascular events during World Soccer Cup; N Engl J Med, 358:475-483; 2008
 - [2] Robert Koch-Institut (Hrsg.); 2006 Gesundheit in Deutschland; Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Robert Koch-Institut; Berlin.
 - [3] Harder C; "Vaskuläre Interventionen": Grundlagen, Verfahren und Produkte; Biotronik; 30.11.2001
 - [4] Junquiera, Carneiro; Histologie; Springer 1996
 - [5] Riede, Werner, Schäfer. Allg. und spez. Pathologie, Thieme 2004
 - [6] Harder C; Stent und Kathetersysteme für die vaskuläre Intervention; 2008
 - [7] Besterhorn HP; Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA-Indikation, Technik, Nachsorge; Thieme 35-36:119-124; 1998
 - [8] Krakau I, Lapp H; Das Herzkatheterbuch; Thieme; 2004
 - [9] Figulla HR; Lassen sich Rezidive mechanisch verhindern; Z Kardiol 87: Suppl. 3: 57- 59; 1998
 - [10] Van Leeuwen TG, Van Erven J, Meertens H, Motamedi M, Post MJ, Borst C; Origin of arterial wall dissection induced by pulse excimer and midinfrared laser ablation in the pig; J Am Coll Cardiol 19:1610-1618; 1992
 - [11] Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomez R et al.; Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study) Am J Cardiol. 80 (11): 1419-1423; 1997
 - [12] Hamburger JN, Serruys PW; Treatment of the thrombus containing lesions in diseased native coronary arteries and saphenous vein bypass grafts using the angiojet thrombectomy system; Herz 22:318-321; 1997
 - [13] Bertrand ME, Lablanche JM, Leroy F et al.; Percutaneous transluminal coronary ablation with rotablator (European experience) Am J Cardiol. 69: 470-474; 1992
 - [14] Dotter CT, Judkins MP; Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction; Circulation 30: 654-70; 1964
 - [15] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L; Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty; N Engl J Med 316: 701-706; 1987

- [16] Brophy JM, Belisle P, Joseph L; Evidence for use of coronary stents. A hierarchical Bayesian meta-analysis; Ann. Intern Med. 138:777-786; 2003
- [17] Cantor WJ; Peterson ED, Popma JJ et al.; Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision-making; J Am Coll Cardiol.36: 1142-1151; 2000
- [18] Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA et al.; A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease (STRESS-Study); N Engl J Med, 331:495-501; 1994
- [19] Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneji F, Macaya C et al.; A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary disease (BENESTENT-Study); N Engl J Med 331:489; 1994
- [20] Clinical research in Cardiology, Vol. 95; Nr. 7; 2006
- [21] Schütt A; Häufigkeit und klinische Konsequenzen der In-Stent Restenose nach Koronarangioplastie in einer kardiologischen Praxis; 2004
- [22] Schwartz RS, Holmes DR; Pigs, dogs, baboons, and man: Lessons for stenting from animal studies; J intervene cardiol 7: 355-368; 1994
- [23] W. Schmidt, P. Behrens, J. Kaminsky, N. Grabow, K.-P. Schmitz: Methodenspektrum zur strukturmechanischen Charakterisierung von Kathetern und Stents für arterielle Blutgefäße, Biomedizinische Technik 48(2003) Erg., S. 394-395
- [24] Schmidt W., Schmitz, K.-P.: Devices. In: Mastering of Endovascular Techniques – A guide to excellence (ed. P. Lanzer); Lippincott William & Wilkins; Philadelphia, 2006, 114 - 135
- [25] Typical physical properties of pellethane, Dow plastics, 2001
- [26] Dietz B, Rauch R; Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der DGK; Zeitschrift für Kardiologie 92: 501-21; 2003
- [27] Serruys PW, Kutryk MJB; Handbook of coronary stents 3rd edition; Martin Dunitz, London; 2000
- [28] Unverdorben M, Sippel B, Degenhardt R, Sattler K, Fries R, Abt B, Wagner E, Koehler H et al; Tenax versus Nir stent study. Comparison of a silicon carbide-coated stent versus a noncoated in human beings: the Tenax versus Nir stent study's long-term outcome; Am Heart J 145(4): e17; 2003
- [29] Airolidi F, Colombo A, Tavano D, Stankovic G, Klugmann S, Paolillo V et al: Comparison of diamond-like carbon-coated stents versus uncoated

- stainless steel stents in coronary artery disease; Am J Cardiol 93(4): 474-7; 2004
- [30] BIBA Medical Ltd; Percutaneous coronary interventions; ECVI Market Dynamics; Issue 14; published March 2006; Data period October, November, December 2005; BIBA Medical Limited; London; 2006
- [31] Moses JW, Buller CEH, Nukta ED; The first clinical trial comparing a coated versus a noncoated coronary stent: the biocompatible BiodivYsio stent in randomized control trial (DISTINCT); Circulation 101: II-664; 2000
- [32] de Scheerder I, Wang K, Wilczek K, Meuleman D, Van Amsterdam R et al; Experimental study of thrombogenicity and foreign body reaction induced by heparin-coated coronary stents; Circulation 95(6): 1549-53; 1997
- [33] Haude M, Konorza TF, Kalnins U, Erglis A, Saunamaki K, Glogar HD, Grube E et al.; Heparin-coated stent placement for the treatment of stenoses in small coronary arteries of symptomatic patients; Circulation 107(9): 1265-70; 2003
- [34] Wohrle J, Al-Khayer E, Grotzinger U, Schindler C, Kochs M, Hombach V, Hoher M; Comparison of the heparin coated versus the uncoated Jostent – no influence on restenosis or clinical outcome; Eur Heart J 22(19): 1808-16; 2001
- [35] Stack RS, Califf RM, Phillips HR, Pryor DB, Quigley PJ, Baumann RP et al.; Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center; Am J Cardiol 62(10 Pt 2): 3F-24F; 1988
- [36] Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T et al.; Initial and 6-month results of biodegradable pol-L-lactid acid coronary stents in humans; Circulation 102(4): 399-404; 2000
- [37] Lootz D, Behrend D, Schmitz KP, Martin H, Metzner K, Schaffer J, Urbaszek W; Entwicklung eines Herstellungsverfahrens für resorbierbare Stents und FEM – Stimulation des Verformungsverhaltens; Biomed Technik 41: 586-7; 1996
- [38] Lootz D, Behrend D, Schmitz KP; Veränderungen der physikochemischen Eigenschaften in der Laserschnittzone linearer Polyester; KBR-Tübingen 1998
- [39] Lootz D, Behrend D, Kramer S, Haubold A, Benkieser G, Schmitz KP; Laser cutting: Influence on morphological and physicochemical properties of resorbable polyesters; Biomaterials 22: 2447-52; 2001
- [40] Schmitz KP, Behrend D, Lootz D, Knop U; Entwicklung und Testung von Stents aus bioresorbierbaren Materialien – Werkstoffseitige Möglichkeiten

- und strukturelle mechanische Grenzen; Proc. 3 Jahrestagung DGBM (1998) Tübingen: 13-4; 1998
- [41] Unverdorben M, Schywalski M, Labahn D, Hartwig S, Behrend D, Lootz D, Schmitz KP, Schaldach M; Polyhydroxybutyrate (PHB) biodegradable stent-experience in the rabbit; Am J Cardiol Suppl 5S; 1998
- [42] Unverdorben M, Spielberger A, Schywalsky M, Labahn D, Hartwig S, Schneider M, Lootz D, Behrend D, Schmitz KP et al.; A polyhydroxybutyrate biodegradable stent: Preliminary experience in rabbit; Cardiovasc Intervent Radiol 25: 127-32; 2002
- [43] <http://de.wikipedia.org/wiki/E-Modul>
- [44] Vernhet H, Juan JM, Demaria R, Oliva-Lauraire MC, Senac JP, Dauzat M; Acute changes in aortic wall mechanical properties after stent placement in rabbits; J Vasc Interv Radiol 11(5): 634-638; 2000
- [45] Schmidt W, Schmitz KP, Behrens P, Behrend D; Is a standardized measurement of the elastic recoil of coronary stents under vascular conditions necessary and meaningful?; Progress in biomedical research 5: 204-210; 2000
- [46] Numao T, Ogawa K, Fujinuma H, Furuya N; Pulsatile diameter change of coronary artery lumen estimated by intravascular ultrasound; J Cardiol 30: 1-8; 1997
- [47] Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Hernandez R et al; Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study; J Am Coll Cardiol; 23(4): 879-84; 1994
- [48] Carozza JP, Hoseley SE, Cohen DJ, Baim DS; In-vivo assessment of stent expansion and recoil in normal porcine coronary arteries: differential outcome by stent design; Circulation 100: 756-760; 1999
- [49] Bermejo J, Botas J, Garcia E, Elizaga J et al.; Mechanisms of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study; Circulation 98: 112-118; 1998
- [50] Garcia LA, Hosley SE, Baim DS, Carozza Jr JP; In vivo assessment of stent recoil in normal porcine arteries: Evaluation of contemporary stent designs; Catheterization and cardiovascular interventions 53:277-280; 2001
- [51] Mahr P, Fischer A, Brauer H, Denk A, Haude M, Erbel R; Biophysical study of coronary stents: which factors influence the dilatation and recoil behaviour?; Z Kardiol 89(6): 513-521; 2000
- [52] <http://www.biotronik.de/sixcms/detail.php/459>

- [53] Orford JL, Lennon R, Melby S et al.; Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry; J Am Coll Cardiol.; 40(9): 1567-1572; 2002
- [54] Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ et al.; Mechanism of restenosis and redilatation within coronary stents: quantitative angiographic assessment; J Am Coll Cardiol 21: 1166-1174; 1993
- [55] Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC et al.; Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis; J Am Coll Cardiol 20:467-474; 1992
- [56] Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ et al.; Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents; Circulation 116(21): 2362-2365; 2007
- [57] Steinberg DH, Pinto Slottow TL, Buch AN et al.; Impact of in-stent restenosis on death and myocardial infarction; Am J Cardiol.; 100(7): 1109-1113; 2007
- [58] Ritter W; Neuartige periphere Stents; Medizintechnik in Bayern 1:56-60;2001
- [59] Kronowski R, Vaknin-Assa H, Ukabi S, Assali A; Pro-Kinetic: Results from "All corners" Clinical trial; 2008
- [60] Van Oeveren; Reduced deposition of blood formed elements and fibrin onto amorphous silicon carbide coated stainless stents; Progress in biomedical research 2:78-83; 1999
- [61] Hamm CW, Hugenholtz PG for the TRUST investigators; Silicon carbide-coated Stents in patients with acute coronary syndrome; Catheterisation and cardiovascular interventions 60:375-381; 2003
- [62] Rzany A, Schaldach M; Smart material silicone carbide: Reduced activation of cells and proteins on a-SiC:H-coated stainless steel; Progress in biomedical research: 5:182-194; 2001
- [63] Rzany A, Harder C, Schaldach M; Silicone carbide as an antithromogenic stent coating: An example of a science-based development strategy; Progress in biomedical research 5:168-178;2000
- [64] Grinius V, Navickas R, Unikas R; Stents in interventional cardiology; Medicina 43(3): 189-189; 2007
- [65] Hong MK, Mintz GS, Lee CW et al.; Incidence, mechanism, predictors and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation; Circulation 109(7):881-886; 2004

- [66] Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al.; Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents; *N Engl J Med.* 356(10): 1059-1060; 2007
- [67] Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ et al.; Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries; *J Am Coll Cardiol.* 28(5): 1134-1139; 1996
- [68] Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR et al; Patterns and mechanisms of In-Stent Restenosis; *Circulation* 94: 1247-1254; 1996
- [69] Russo RJ, Silva PD, Yaeger M; Coronary artery overexpansion increases neointimal hyperplasia after stent placement in a porcine model; *Heart* 93: 1609-1615; 2007
- [70] Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD et al.; Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: A volumetric intravascular ultrasound analysis; *J Am Coll Cardiol.* 26: 720-724; 1995
- [71] Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A et al.; Stent thrombosis, myocardial infarction and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions; *J Am Coll Cardiol.* 50(5): 463-470; 2007
- [72] Bolz A, Amon M, Özbek C et al.; Coating of cardiovascular stents with a semiconductor to improve their hemocompatibility; *Texas heart Inst J* 23:162-166; 1996
- [73] Heublein B, Pethig K, Elsayed AM; Silicon carbide coating – A semiconducting hybrid design of coronary stents. A feasibility study; *J Invas Cardiol* 10: 255-262; 1998
- [74] Fujimoto H, Tao S, Dohi T, Ito S et al; Primary and mid-term outcome of sirolimus-eluting stent implantation with angiographic guidance alone; *J Cardiol* 51(1):18-24; 2008
- [75] Van der Giessen WJ, Regar E, McFadden E, McDougall I, Serruys PW; Assessments of stent dimensions with a novel intracoronary balloon-based system: comparative study versus intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. The CAMUS-Coronary Angioplasty Metricath vs. Ultrasound Trial; *Eurointerv* 1: 244-255; 2005

11 .Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gruppeneinteilung der Aufdehnungsverhältnisse der einzelnen Stents	(Seite 32)
Tabelle 2:	Injury score (nach Schwartz und Holmes)	(Seite 35)
Tabelle 3:	Gruppe Undersizing	(Seite 37)
Tabelle 4:	Gruppe Equalsizing	(Seite 38)
Tabelle 5:	Gruppe Oversizing	(Seite 39)
Tabelle 6:	Gruppe Danger oversizing	(Seite 39)
Tabelle 7:	Kontaktfläche Übersicht	(Seite 40)

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Cardiovasculäre Ereignisse Mai – Juli.03/05/06 [1]	(Seite 3)
Abbildung 2:	Aufbau einer Arterie [3]	(Seite 4)
Abbildung 3:	Stadien der Arteriosklerose	(Seite 5)
Abbildung 4:	Andreas Grüntzig (1939 – 1985) [6]	(Seite 7)
Abbildung 5:	Angioplastie [9]	(Seite 8)
Abbildung 6:	Entwicklung der interventionellen KHK – Therapie [6]	(Seite 9)
Abbildung 7:	Pro – Kinetic Stent (komprimiert)	(Seite 12)
Abbildung 8:	Pro – Kinetic Stent (dilatiert)	(Seite 14)
Abbildung 9:	Schema des Versuchsaufbaus	(Seite 17)
Abbildung 10:	3,0 mm Schlauch (jeweils gedehnt mit 0,02 bar)	(Seite 19)
Abbildung 11:	3,5 mm Schlauch (jeweils gedehnt mit 0,02 bar)	(Seite 20)
Abbildung 12:	Durchmesserzunahme 3,0 mm Stent	(Seite 22)
Abbildung 13:	Durchmesserzunahme 3,5 mm Stent	(Seite 23)
Abbildung 14:	Durchschnittsrecoil 3,0 mm Stent	(Seite 24)
Abbildung 15:	Durchschnittsrecoil 3,5 mm Stent	(Seite 25)
Abbildung 16:	Stent in nativer Schweinekoronarie	(Seite 30)
Abbildung 17:	Stent nach Präparation in Epoxydharz	(Seite 31)
Abbildung 18:	Stent in Koronarie (Querschnitt nach Präparation)	(Seite 33)
Abbildung 19:	Stent in Koronarie (Längsschnitt nach Präparation)	(Seite 33)
Abbildung 20:	Schemabild zur Darstellung der prozentualen Kontaktfläche	(Seite 34)
Abbildung 21:	Schemabild zur Vermessung der prozentualen Kontaktfläche	(Seite 35)
Abbildung 22:	Darstellung des implantierten Stents im Gefäß (Querschnitt) im Lichtmikroskop	(Seite 36)
Abbildung 23:	Darstellung des implantierten Stents im Gefäß (Längsschnitt) im Auflichtmikroskop	(Seite 36)
Abbildung 24:	Kontaktfläche zwischen Strut und Intima nach Dilatation in Abhängigkeit vom Grad der Überdehnung (Mittelwerte und Minima bzw. Maxima)	(Seite 41)
Abbildung 25:	Koronarien der Gruppe Underdizing	(Seite 42)
Abbildung 26a:	Koronarien der Gruppe Equalsizing	(Seite 43)

Abbildung 26b:	Koronarien der Gruppe Equalsizing	(Seite 44)
Abbildung 27:	Koronarien der Gruppe Oversizing	(Seite 44)
Abbildung 28:	Koronarien der Gruppe Danger Oversizing	(Seite 45)

13. Anhang

Implantationsbilder:

Gruppe Undersizing

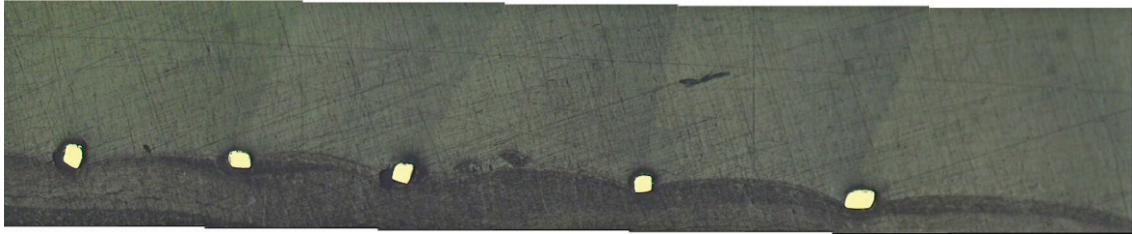


Bild 1: Koronarie 1, 10 bar Anpressdruck



Bild 2: Koronarie 2, 10 bar Anpressdruck



Bild 3: Koronarie 3, 10 bar Anpressdruck

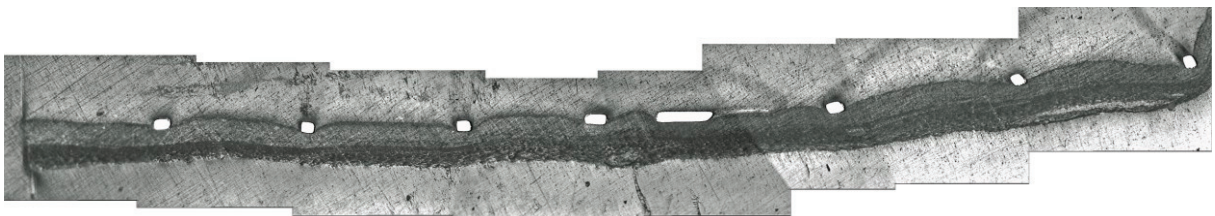


Bild 4: Koronarie 1, 12 bar Anpressdruck

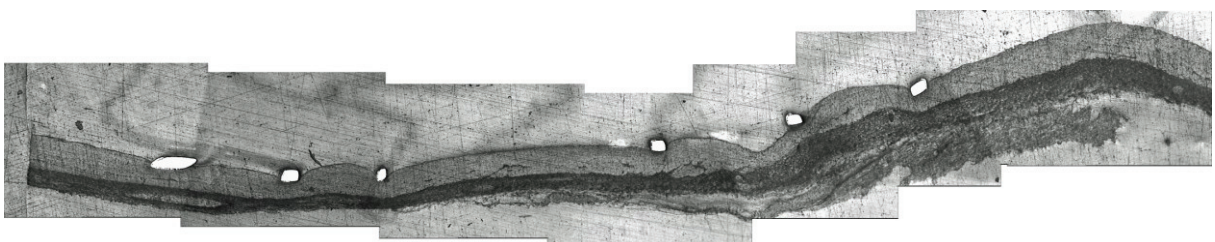


Bild 5: Koronarie 4, 12 bar Anpressdruck

Gruppe Equalsizing

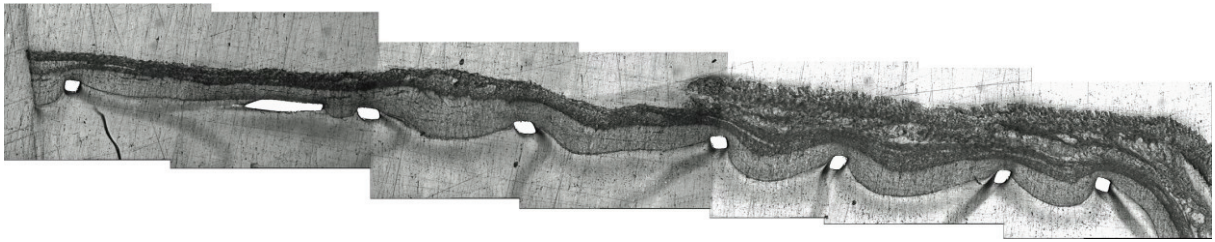


Bild 6: Koronarie 3, 12 bar Anpressdruck

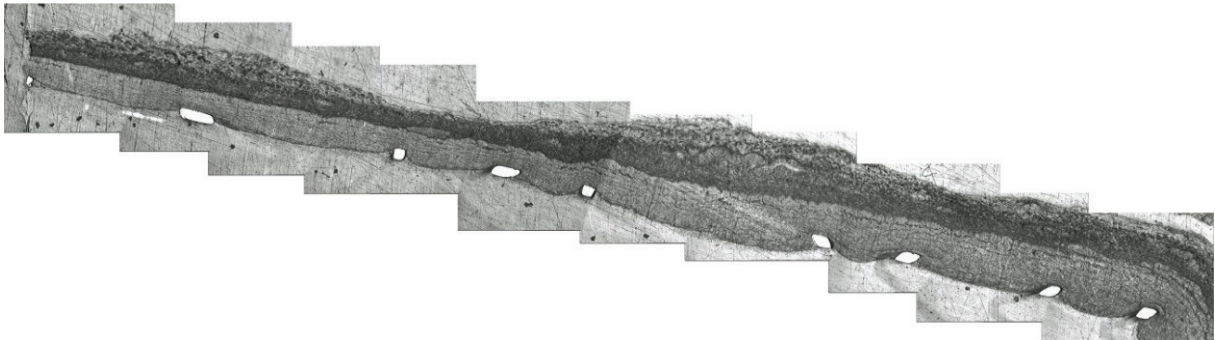


Bild 7: Koronarie 5, 12 bar Anpressdruck

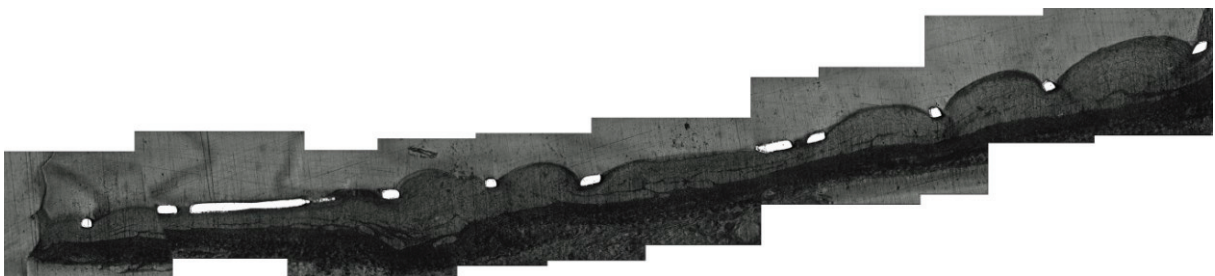


Bild 8: Koronarie 1, 13 bar Anpressdruck

Gruppe Oversizing

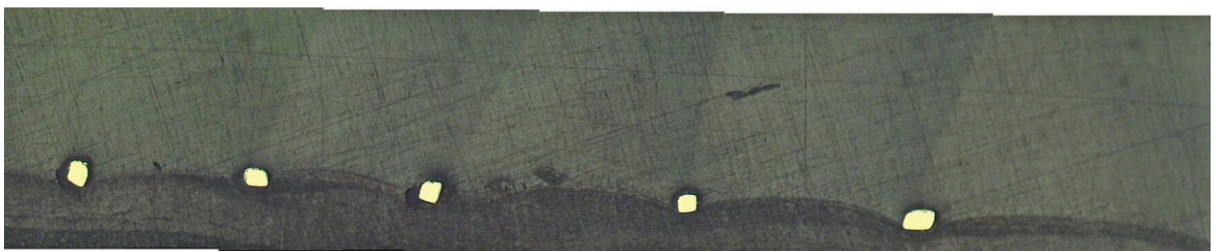


Bild 9: Koronarie 4, 10 bar Anpressdruck

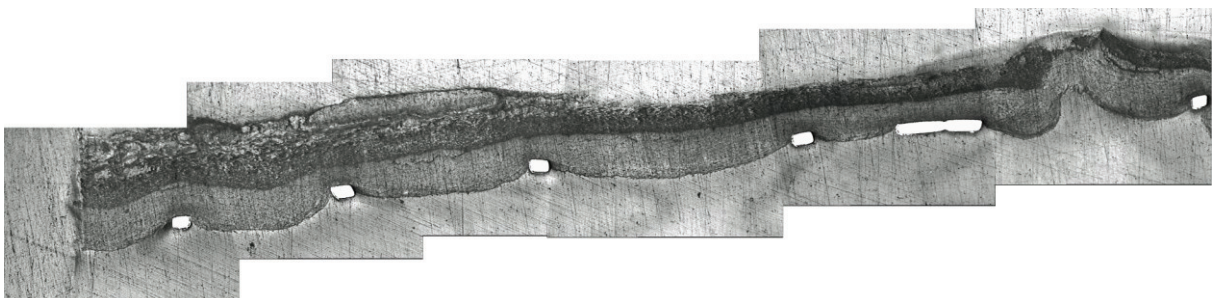


Bild 10: Koronarie 2, 12 bar Anpressdruck

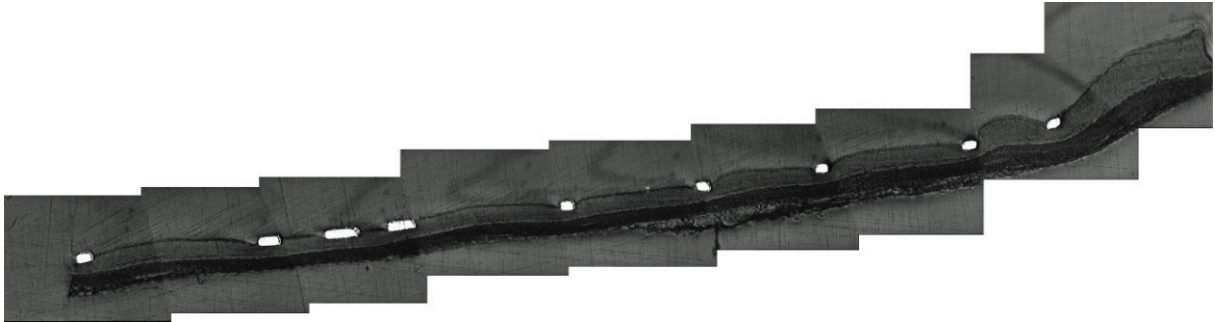


Bild 11: Koronarie 3, 13 bar Anpressdruck

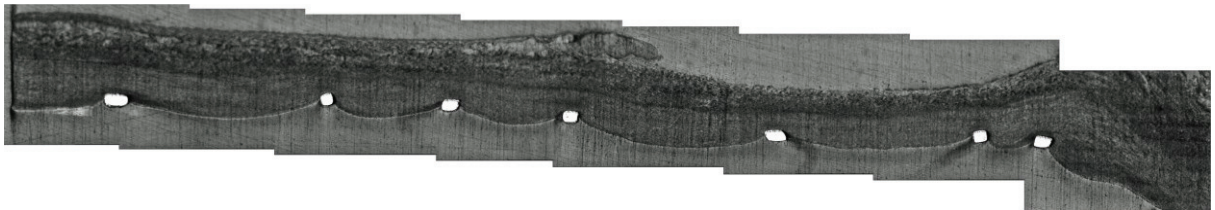


Bild 12: Koronarie 1, 14 bar Anpressdruck



Bild 13: Koronarie 2, 14 bar Anpressdruck

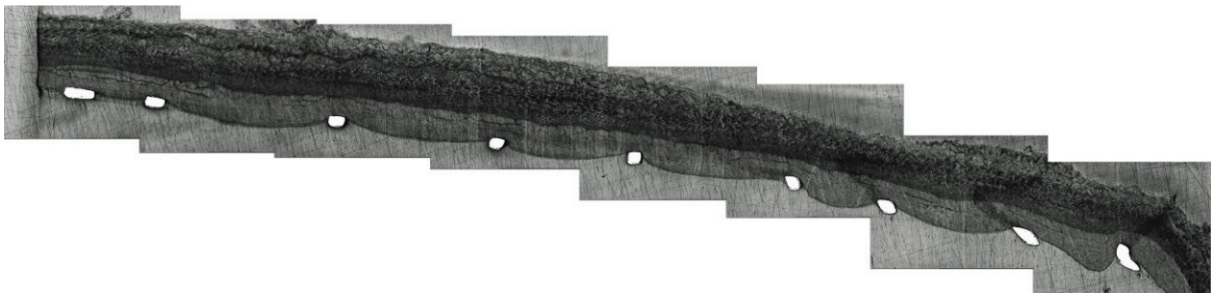


Bild 14: Koronarie 3, 14 bar Anpressdruck

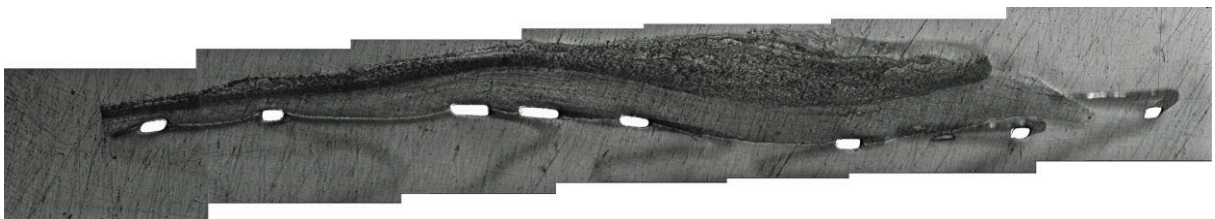


Bild 15: Koronarie 4, 13 bar Anpressdruck

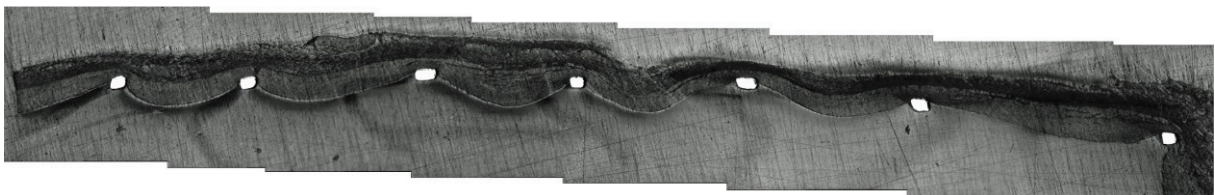


Bild 16: Koronarie 4, 14 bar Anpressdruck

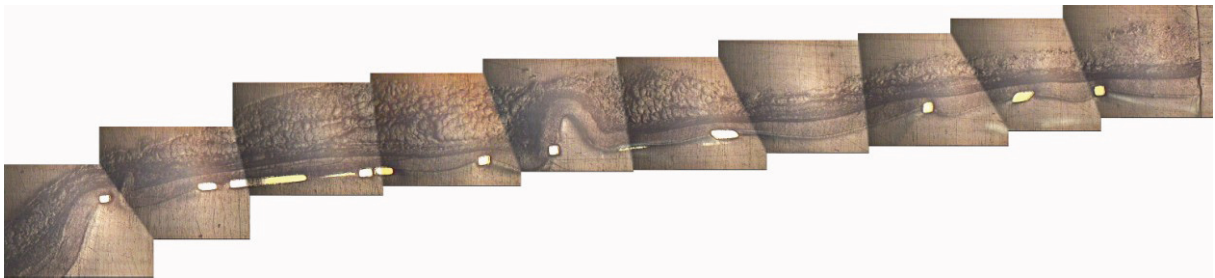


Bild 17: Koronarie 1, 16 bar (2) Anpressdruck



Bild 18: Koronarie 3, 16 bar (2) Anpressdruck

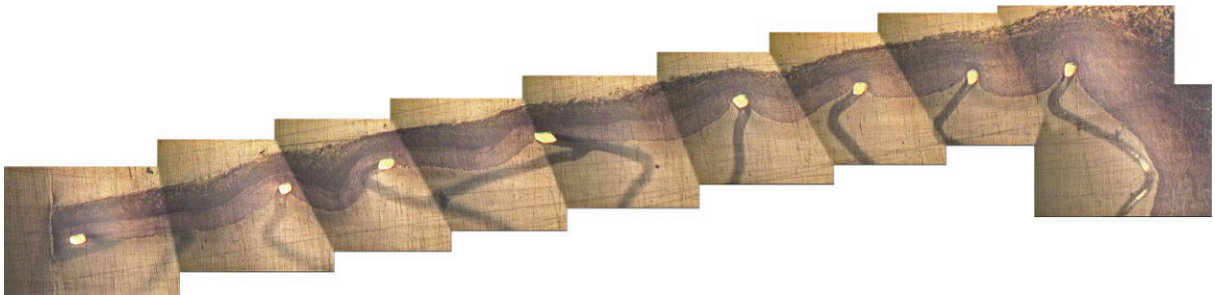


Bild 19: Koronarie 4, 16 bar (2) Anpressdruck



Bild 20: Koronarie 2, 16 bar (2) Anpressdruck

Gruppe Danger oversizing



Bild 21: Koronarie 1, 16 bar Anpressdruck



Bild 22: Koronarie 2, 16 bar Anpressdruck

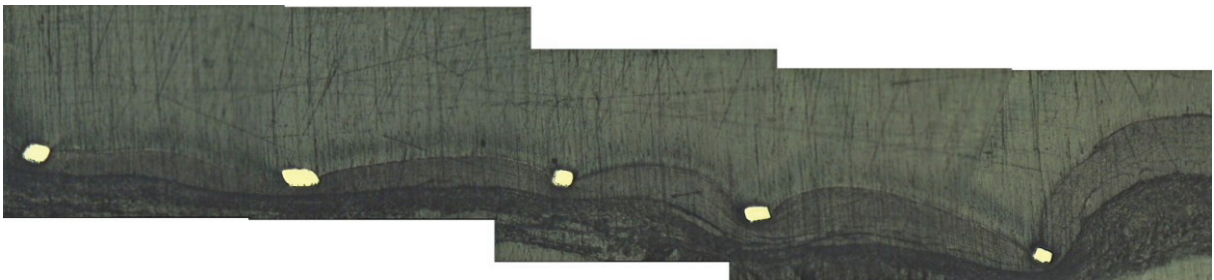


Bild 23: Koronarie 3, 16 bar Anpressdruck

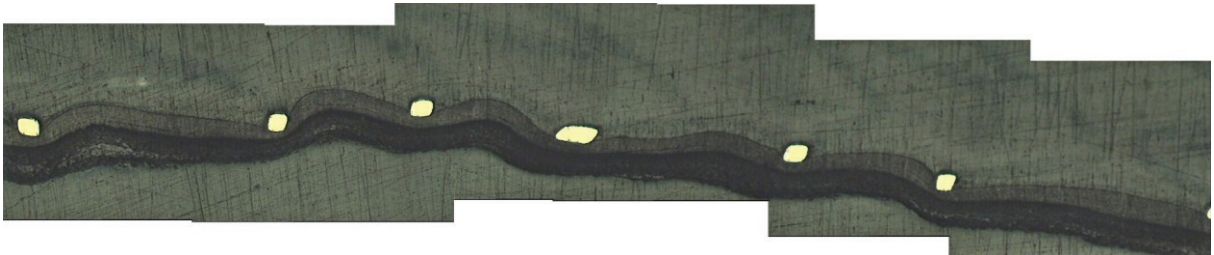


Bild 24: Koronarie 4, 16 bar Anpressdruck

14. Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt:

Herrn Prof. Dr.-Ing.. K.-P. Schmitz

Direktor des Institutes für Biomedizinische Technik (IBMT) der Universität Rostock für die Erstellung und Überlassung des Themas.

Herrn Dr.-Ing. W. Schmidt

Leiter der Arbeitsgruppe Gerätetechnik und Sensorik des IBMT, Rostock für die geduldige und unterstützende Betreuung bei diesem Thema.

Dem Team des IBMT, Rostock

namentlich Herr Prof. Dr.-Ing. D. Behrend, Herrn Dipl.-Ing. P. Behrens sowie den Mitarbeiterinnen Frau Rohde und Frau Nerger für Ihre helfenden Erklärungen und aufbauenden Begleitungen nach Dummerdorf.

Meinen Eltern Hannelore und Dr. Max Hubmann,

für diese wundervolle Art, wie Sie mich in meinem gesamten Leben unterstützen.

Meinen Geschwistern Evi und Max Hubmann,

für Ihre Unterstützung in allen Lebenslagen.

Meiner Freundin Birte Dethloff,

für die herrliche Art, wie Sie mein Leben bereichert und mich stützt.

15. Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Geburtstag:	01. Dezember 1979
Geburtsort:	Erlangen
Eltern:	Vater Dr. Max Hubmann, Internist Kardiologe Mutter Hannelore Hubmann, Krankenschwester
Geschwister:	Schwester Eva Hubmann Bruder Max Hubmann
Nationalität:	deutsch
Familienstand:	ledig.

Schul Ausbildung

1985 – 1989	Loschgeschule, Erlangen (Grundschule)
1989 – 1998	Gymnasium Fridericianum Erlangen (Gymnasium, Abschluss mit Abitur)

Hochschulstudium

2000 – 2004	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock, Physikum
2004 – 2007	Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Universität Rostock
2007 – 2008	Praktisches Jahr

Famulaturen

Februar 2005	Internistische Kardiologie Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen.
August, September 2005	Hausarztpraxis Dr. med. Max Ponnath, Allgemeinmediziner; Regenstauf.
August 2006	Traumatologie, Hospital traumatologica, Concepción, Chile

Praktisches Jahr

Februar, März 2007	Klinik für innern Medizin, Hospital General Juan Bruno Zayas Alfonso, Santiago de Cuba, Kuba
März, April 2007	Pulmologie Uniklinik für innere Medizin, Rostock
Mai – September 2007	Chirurgie, Spital Saanen, Saanen, Schweiz
Oktober – Januar 2008	Anaesthesiologie; perioperative Intensivstation; Chirurgische Uniklinik, Rostock

Examen 2008

Doktorarbeit

2010 Biomechanische Untersuchungen zu Gefäß-Stent-Wechselwirkungen

Berufliche Laufbahn

Seit September 2008 Assistenzarzt Innere Medizin Siloah Krankenhaus Pforzheim

Sprachen

Deutsch, Englisch, Spanisch (fließend)

Zusatzdienste und zusätzliche Qualifikationen

1998 – 1999 Zivildienst, Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen.

1999 Spanischkurs, Cadíz, Spanien

2006 Spanischkurs Santiago de Chile, Chile

2001 – 2006 Studentische Hilfskraft, Carl-Korth-Institut, Erlangen
(Institut für Arbeitsmedizin und Sicherheitstechnik)

16. Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Erlangen im Dezember 2010

Paul Hubmann